

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MabCampath 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține alemtuzumab 10 mg.

Fiecare fiolă conține alemtuzumab 30 mg.

Alemtuzumab este un anticorp monoclonal kappa IgG1 umanizat obținut prin inginerie genetică, specific glicoproteinei (CD52) de la suprafața celulei limfocitare 21-28 kD. Anticorpul este produs într-un mediu nutritiv, într-o cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentrat incolor până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică cu celule B (LLC-B) pentru care nu este indicată chimioterapia de asociere cu fludarabină.

4.2 Doze și mod de administrare

MabCampath trebuie administrat sub supravegherea unui medic specializat în tratamentul cancerului.

Doze

În timpul primei săptămâni de tratament, MabCampath trebuie administrat în doze crescătoare: 3 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 2 și 30 mg în ziua 3, în cazul în care fiecare doză este bine tolerată. Ulterior, doza recomandată este de 30 mg zilnic, administrată de 3 ori pe săptămână în zile alternative, până la maximum 12 săptămâni.

La majoritatea pacienților, creșterea dozei până la 30 mg poate fi realizată în 3-7 zile. Totuși, dacă apar reacții adverse moderate până la severe cum sunt hipotensiune arterială, frison, febră, dispnee, senzație de frig, erupții cutanate și bronhospasm (dintre care unele pot fi datorate eliberării de citokină), fie la doza de 3 mg, fie la cea de 10 mg, atunci dozele respective trebuie repetate zilnic până când sunt bine tolerate, înainte de a se încerca o nouă mărire a dozei (vezi pct. 4.4).

Durata medie a tratamentului a fost de 11,7 săptămâni pentru pacienții cu terapie de primă linie și de 9,0 săptămâni pentru pacienții care mai fuseseră tratați anterior.

O dată ce un pacient întrunește toate criteriile clinice și de laborator pentru un răspuns complet, administrarea MabCampath trebuie întreruptă și pacientul monitorizat. Dacă starea unui pacient se ameliorează (de exemplu se obține un răspuns parțial sau o stabilizare a bolii) și apoi atinge un nivel de platou fără a prezenta o ameliorare ulterioară timp de 4 săptămâni sau mai mult, tratamentul cu MabCampath trebuie întrerupt, iar pacientul monitorizat. Tratamentul trebuie oprit dacă există dovezi ale progresiei bolii.

Administrarea concomitentă a medicamentelor

Premedicații

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi pe cale orală sau intravenoasă, un antihistaminic și un analgezic adecvate cu 30-60 de minute înainte de fiecare perfuzie cu MabCampath, în timpul creșterii dozei și apoi în funcție de necesitatea clinică (vezi pct. 4.4).

Antibioterapie profilactică

Antibioticele și antiviralele trebuie administrate de rutină tuturor pacienților pe parcursul tratamentului și după aceea (vezi pct. 4.4).

Instrucțiuni de modificare a dozelor

Nu se recomandă modificări ale dozei în caz de limfopenie severă, dat fiind mecanismul de acțiune al medicamentului MabCampath.

În cazul unei infecții grave sau a toxicității hematologice severe, MabCampath trebuie întrerupt până la rezolvarea evenimentului. Se recomandă întreruperea tratamentului cu MabCampath la pacienții la care numărul de trombocite scade la $< 25000/\mu\text{l}$ sau la care numărul absolut de neutrofile (NAN) scade la $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath poate fi reluat după dispariția infecției sau a fenomenelor toxice. Administrarea MabCampath trebuie întreruptă definitiv dacă apare anemie autoimună sau trombocitopenie autoimună. Următorul tabel prezintă procedura recomandată pentru modificarea dozei după apariția unei toxicități hematologice în timpul tratamentului:

<u>Valori hematologice</u>	<u>Modificarea dozei*</u>
NAN $< 250/\mu\text{l}$ și/sau numărul trombocitelor $\leq 25000/\mu\text{l}$	
Pentru prima apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 30 mg când NAN $\geq 500/\mu\text{l}$ și numărul trombocitelor $\geq 50000/\mu\text{l}$.
Pentru a doua apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 10 mg când NAN $\geq 500/\mu\text{l}$ și numărul trombocitelor $\geq 50000/\mu\text{l}$.
Pentru a treia apariție:	Încetarea tratamentului cu MabCampath.
NAN și/sau a numărul trombocitelor scade cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială la pacienții care încep tratamentul cu o valoare NAN inițială $\leq 250/\mu\text{l}$ și/sau un număr inițial de trombocite $\leq 25000/\mu\text{l}$	
Pentru prima apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 30 mg după revenirea la valoarea(ile) inițială(e).
Pentru a doua apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 10 mg după revenirea la valoarea(ile) inițială(e).
Pentru a treia apariție:	Încetarea tratamentului cu MabCampath.

*) Dacă distanța dintre doze este ≥ 7 zile, se inițiază tratamentul cu 3 mg MabCampath și se crește gradat doza la 10 mg, apoi la 30 mg conform tolerabilității.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Recomandările sunt aceleași ca cele prezentate mai sus pentru adulți. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MabCampath la copii cu vârsta mai mică de 17 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Soluția MabCampath trebuie preparată în conformitate cu instrucțiunile furnizate la pct. 6.6. Toate dozele trebuie administrate în perfuzie intravenoasă în decurs de aproximativ 2 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la alemtuzumab, la proteinele murine sau la oricare dintre excipienți;
- Infecții sistemice active;
- HIV;
- Afecțiuni maligne secundare active;
- Sarcina.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse acute, care pot să apară în timpul creșterii inițiale a dozei și cele care pot fi datorate eliberării de citokine, includ hipotensiune arterială, senzație de frig/frisoane, febră, dispnee și erupții cutanate. Alte reacții includ greață, urticarie, vărsături, senzație de oboseală extremă, dispnee, cefalee, prurit, diaree și bronhospasm. Frecvența reacțiilor legate de perfuzare a fost maximă în prima săptămână de tratament, și a scăzut în a doua și a treia săptămână de tratament, la pacienții tratați cu MabCampath atât ca terapie de primă linie cât și la pacienții tratați anterior.

Dacă aceste evenimente sunt moderate până la severe, atunci administrarea trebuie să continue cu aceeași doză anterioară fiecărei creșteri de doză, cu premedicație adecvată, până când fiecare doză este bine tolerată. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, MabCampath trebuie reluat cu creșterea gradată a dozei.

La pacienții cărora li s-a administrat MabCampath a apărut hipotensiune arterială tranzitorie. Trebuie luate măsuri de precauție la tratarea pacienților cu boala cardiacă ischemică, angină pectorală și/sau la pacienții cărora li se administrează un tratament antihipertensiv. La acest grup de pacienți a fost observat infarctul de miocard și stopul cardiac în asociere cu administrarea MabCampath în perfuzie.

La pacienții tratați anterior cu agenți cu potențial cardiotoxic trebuie luată în considerare evaluarea și monitorizarea continuă a funcției cardiace (de exemplu: ecocardiografie, ritm cardiac și greutate corporală).

Se recomandă ca pacienții să primească premedicație cu steroizi pe cale orală sau intravenoasă cu 30 - 60 minute înainte de fiecare administrare MabCampath, în timpul măririi dozei și în funcție de necesitatea clinică. Doza de corticosteroizi poate fi întreruptă după necesități, odată ce mărirea dozei de MabCampath a fost realizată. În plus, mai pot fi administrate un antihistaminic oral, de exemplu difenhidramină 50 mg, și un analgezic, de exemplu, paracetamol 500 mg. În cazul în care reacțiile adverse acute persistă, timpul alocat perfuziei poate fi prelungit până la 8 ore de la momentul reconstituirii MabCampath în soluție perfuzabilă.

Scăderea marcată a limfocitelor, un efect farmacologic așteptat în cazul tratamentului cu MabCampath, apare în mod inevitabil și poate fi de lungă durată. Numărul celulelor - T CD4 și CD8 începe să crească începând din săptămânile 8-12 ale tratamentului și continuă să se îmbunătățească timp de câteva luni după întreruperea tratamentului. La pacienții cărora li se administrează MabCampath ca terapie de primă linie, refacerea numărului celulelor CD4+ până la ≥ 200 celule/ μ l are loc în 6 luni după încheierea tratamentului, însă la 2 luni după tratament valoarea mediană a fost de 183 celule/ μ l. La pacienții tratați cu MabCampath, care au mai urmat anterior tratamentul, valoarea mediană a timpului în care se ajunge la nivelul de 200 celule/ μ l este de 2 luni de la ultima perfuzie cu MabCampath, dar pot fi necesare mai mult de 12 luni pentru a se apropia de nivelele de dinainte de tratament. Acest lucru poate predispute pacienții la infecții oportuniste. Este în mod special recomandat să se instituie profilaxia antiinfecțioasă (de exemplu: trimetoprim/sulfametoxazol 1 comprimat de două ori pe zi, de 3 ori pe săptămână, sau alte măsuri profilactice împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* (PPJ) și un medicament antiherpetic oral eficace, cum este famciclovirul, 250 mg de două ori pe zi), în timpul terapiei și pentru minimum 2 luni după încheierea tratamentului cu MabCampath sau până când numărul celulelor CD4+ a revenit la 200 celule/ μ l sau peste, oricare survine ultima dată.

Poate exista un potențial de risc crescut de apariție a complicațiilor legate de infecții în urma tratamentului cu mai multe medicamente chimioterapeutice sau biologice.

Datorită riscului de boală grefă contra gazdă asociat cu transfuzia (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease TAGVHD) la pacienții care au fost tratați cu MabCampath se recomandă să li se administreze produsele sanguine iradiate.

Viremia cu citomegalovirus (CMV) asimptomatică dar confirmată prin analize de laborator nu trebuie considerată în mod necesar drept o infecție gravă care să necesite întreruperea tratamentului. În caz de infecție simptomatică cu CMV, trebuie efectuate investigații clinice permanente în timpul tratamentului cu MabCampath și cel puțin 2 luni după încheierea tratamentului.

Neutropenia tranzitorie de gradul 3 sau 4 survine foarte frecvent în săptămânile 5-8 de la începerea tratamentului. Foarte frecvent, în primele 2 săptămâni de terapie apare o trombocitopenie tranzitorie de gradul 3 sau 4, dar ulterior se îmbunătățește la cei mai mulți pacienți. De aceea se recomandă supravegherea hematologică a pacienților. Dacă se ajunge la o toxicitate hematologică severă, tratamentul cu MabCampath trebuie întrerupt până la rezolvarea evenimentului. Tratamentul poate fi reluat după rezolvarea toxicității hematologice (vezi pct. 4.2). Administrarea MabCampath trebuie întreruptă permanent dacă apare anemia autoimună sau trombocitopenia autoimună.

Hemograma completă și determinarea numărului de trombocite trebuie făcute la intervale regulate în timpul terapiei cu MabCampath și mai frecvent la pacienții care prezintă citopenii.

Nu se recomandă monitorizarea regulată și sistematică a exprimării CD52 ca practică clinică de rutină. Totuși, dacă se ia în considerare reluarea tratamentului, ar putea fi prudent să se confirme prezența exprimării CD52. În datele disponibile de la pacienții cu terapie de primă linie tratați cu MabCampath, pierderea exprimării CD52 nu a fost observată aproape de momentul progresiei bolii sau decesului.

Pacienții pot avea reacții alergice sau de hipersensibilitate la MabCampath și la anticorpii monoclonali murini sau chimerici.

Sunt necesare medicamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, ca și pregătirile necesare instituirii măsurilor de urgență în cazul reacțiilor din timpul administrării (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului și încă șase luni după terapia cu MabCampath, bărbații și femeile aflați în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Nu s-au realizat studii care să vizeze în mod deosebit efectul vârstei asupra toxicității și tolerabilității MabCampath. În general, pacienții mai vârstnici (peste 65 de ani) tolerează mai puțin terapia

citotoxică decât cei mai tineri. Deoarece LLC apare mai des în acest grup de vârstă, acești pacienți trebuie supravegheați cu atenție (vezi pct. 4.2). În studiile efectuate cu pacienți cu terapie de primă linie și pacienți care mai fuseseră tratați anterior, nu s-au constatat diferențe substanțiale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului în raport cu vârsta; totuși, datele disponibile în bazele de date sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea MabCampath cu alte medicamente, nu se cunosc interacțiuni clinice semnificative ale MabCampath cu alte medicamente. Deoarece MabCampath este o proteină umanizată recombinantă, nu ar fi de așteptat să se producă o interacțiune medicamentoasă mediată de P450. Totuși, se recomandă ca MabCampath să nu fie administrat timp de 3 săptămâni după alte chimioterapeutice.

Deși acest aspect nu a fost studiat, se recomandă ca pacienților să nu li se facă vaccinuri virale vii timp de cel puțin 12 luni după terapia cu MabCampath. Capacitatea de a genera un răspuns primar sau umoral anamnestic la orice tip de vaccin nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

MabCampath este contraindicat în timpul sarcinii. Se știe că IgG umană traversează bariera feto-placentară; MabCampath poate traversa bariera feto-placentară și astfel poate determina scăderea numărului de celule limfocitare fetale B și T. La animale, nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu MabCampath. Nu se știe dacă MabCampath poate dăuna fătului dacă este administrat unei femei gravide.

Bărbații și femeile aflați în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după terapia cu MabCampath (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă MabCampath se excretă în laptele matern. Dacă tratamentul este necesar, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și pentru cel puțin 4 săptămâni după terapia cu MabCampath.

Fertilitatea

Nu există studii finale efectuate pentru MabCampath care să evalueze impactul acestuia asupra fertilității. Nu se știe dacă MabCampath poate afecta capacitatea de reproducere la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, este necesară prudență, deoarece s-au raportat stare confuzională și somnolență.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse clasificate pe organe, aparate și sisteme, conform MedDRA (system organ classes [SOC] MedDRA). Frecvențele indicate se bazează pe datele obținute în studii clinice.

Pentru descrierea unei anumite reacții precum și simptomele și afecțiunile asociate acestea este utilizat cel mai adecvat termen MedDRA.

Frecvența reacțiilor este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). Nu sunt disponibile informații pentru evenimente care apar cu o frecvență mai mică, datorită mărimii populației studiate; n=147 pentru pacienții cu terapie de primă linie și n=149 pentru pacienții care au mai fost tratați anterior.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu administrarea de MabCampath sunt: reacții asociate cu perfuzarea (febră, frisoane, hipotensiune arterială, urticarie, greață, erupții cutanate tranzitorii, tahicardie, dispnee), citopenie (neutropenie, limfopenie, trombocitopenie, anemie), infecții (viremie cu CMV, infecție cu CMV, alte infecții), simptome gastrointestinale (greață, vărsături, dureri abdominale) și simptome neurologice (insomnie, anxietate). Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt citopenia, reacțiile asociate cu perfuzarea și imunosupresia/infecții.

Reacții adverse la pacienții cu terapie de primă linie

Datele privind siguranța obținute la pacienții cu LLC-B cu terapie de primă linie se bazează pe reacțiile adverse apărute în studiu la 147 pacienți înrolați într-un studiu randomizat și controlat pentru MabCampath administrat în monoterapie în doză de 30 mg intravenos de trei ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, în care a fost inclusă și o perioadă de mărire a dozei. Aproximativ 97% dintre pacienții cu terapie de primă linie au prezentat reacții adverse; cele mai frecvente reacții raportate la pacienții cu terapie de primă linie s-au manifestat de obicei în cursul primei săptămâni de tratament.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse observate în timpul tratamentului sau în decurs de 30 de zile de la încheierea tratamentului cu MabCampath sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Viremie cu citomegalovirus Infecție cu citomegalovirus	Pneumonie Bronșită Faringită Candidoză orală	Septicemie Bacteriemie stafilococică Tuberculoză Bronhopneumonie Herpes oftalmic Infecție cu streptococul beta hemolitic Candidoză Candidoză genitală Infecții ale tractului urinar Cistită Dermatomicoză Rinofaringită Rinită
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie febrilă Neutropenie Leucopenie Trombocitopenie Anemie	Agranulocitoză Limfopenie Limfadenopatie Epistaxis
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea greutateii corporale	Sindrom de liză tumorală Hiperglicemie Scăderea proteinelor totale Anorexie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice		Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă Amețeli Tremor Parestezie Hipoestezie Cefalee	Vertij
Tulburări oculare			Conjunctivită
Tulburări cardiace		Cianoză Bradicardie Tahicardie Tahicardie sinusală	Stop cardiac Infarct miocardic Angina pectorală Fibrilație atrială Aritmie supraventriculară Bradicardie sinusală Extrasistole supraventriculare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială	Hipotensiune ortostatică Bufeuri Eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm Dispnee	Hipoxie Revărsat pleural Disfonie Rinoree
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături Dureri abdominale	Ileus Disconfort oral Disconfort stomacal Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie Erupție cutanată tranzitorie	Dermatită alergică Prurit Hiperhidroză Eritem	Erupție tranzitorie pruriginoasă Erupție tranzitorie maculară Erupție tranzitorie eritematoasă Dermatită
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie Dureri musculoscheletice Dureri de spate	Dureri de oase Artralgie Dureri la nivelul mușchilor și cutiei toracice Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare			Scăderea diurezei Disurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Senzație de frig	Oboseală Astenie	Inflamarea mucoaselor Eritem la locul perfuziei Edem localizat Edem la locul perfuziei Stare generală de rău

Au fost raportate reacții acute legate de perfuzare, incluzând: febră, frisoane, greață, vărsături, hipotensiune arterială, oboseală, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee, cefalee, prurit și diaree. Majoritatea acestor reacții sunt ușoare și moderate ca severitate. Reacțiile acute legate de perfuzare

apar de obicei în timpul primei săptămâni de tratament și scad substanțial după aceea. Reacțiile legate de perfuzare de gradul 3 sau 4 sunt mai puțin frecvente după prima săptămână de tratament.

Reacții adverse la pacienții care au mai fost tratați anterior

Datele privind siguranța la pacienții cu LLC-B care au mai fost tratați anterior s-au obținut la un număr de 149 pacienți înrolați în studiile cu un singur braț de tratament pentru MabCampath (Studiile 1, 2 și 3). Este de așteptat ca mai mult de 80% dintre pacienții tratați anterior să prezinte reacții adverse; cele mai frecvente reacții raportate apar de obicei în cursul primei săptămâni de tratament.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Sepsis Pneumonie Herpes simplex	Infecție cu cytomegalovirus Infecții cu Pneumocystis jiroveci Pneumonie Infecții fungice Candidoză Herpes zoster Absces Infecții ale tractului urinar Sinuzită Bronșită Infecții ale tractului respirator superior Faringită Infecții	Infecții bacteriene Infecții virale Dermatită fungică Laringită Rinită Onicomicoză
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Afecțiuni de tip limfoame
Tulburări hematologice și limfatice	Granulocitopenie Trombocitopenie Anemie	Neutropenie febrilă Pancitopenie Leucopenie Limfopenie Purpură	Aplazia maduvei osoase Coagulare intravasculară diseminată Anemie hemolitică, scăderea valorii haptoglobinei Depresie medulară Epistaxis Sângerare gingivală Valori anormale ale testelor hematologice
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice Reacții anafilactice severe și alte reacții de hipersensibilitate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Hiponatremie Hipocalemie Scăderea greutateii corporale Deshidratare Sete	Hipokaliemie Agravarea diabetului zaharat
Tulburări psihice		Stare confuzională Anxietate Depresie Somnolență Insomnie	Depersonalizare Tulburări de personalitate Gândire anormală Impotență Nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Vertij Amețeli Tremor Parestezie Hipoestezie Hiperkinezie Pierderea gustului	Sincopă Mers anormal Distonie Hiperestezie Neuropatie Alterarea gustului
Tulburări oculare		Conjunctivită	Endoftalmită
Tulburări acustice și vestibulare			Surzenie Tinitus
Tulburări cardiace		Palpitații Tahicardie	Stop cardiac Infarct miocardic Fibrilație atrială Tahicardie supraventriculară Aritmie Bradicardie Trasee ECG anormale
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială Vasospasm Eritem facial	Ischemie periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Hipoxie Hemoptizie Bronhospasm Tuse	Stridor Sufocare Infiltrate pulmonare Revărsat pleural Micșorarea intensității murmurului vezicular Tulburări respiratorii
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Greață Diaree	Hemoragie gastro-intestinală Stomatită ulceroasă Stomatită Durere abdominală Dispepsie Constipație Flatulență	Gastroenterită Ulcerații ale limbii Gingivită Singultus Eructații Xerostomie
Tulburări		Funcție hepatică	

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
hepatobiliare		anormală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit Urticarie Rash Hiperhidroză	Erupție buloasă Erupții cutanate eritematoase	Erupții cutanate maculo-papulare Afecțiuni cutanate
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Mialgie Dureri scheletice Dureri de spate	Dureri la nivelul picioarelor Hipertonie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie Incontinență urinară Micșorarea fluxului urinar Poliurie Funcție renală anormală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de frig Febră Oboseală	Dureri toracice Simptome asemănătoare gripei Mucozită Edem la nivelul cavității bucale Edem Astenie Stare generală de rău Senzație de schimbare a temperaturii corporale Reacție la locul perfuziei Durere	Edem pulmonar Edem periferic Edem periorbital Ulcerații ale mucoaselor Echimoze la locul perfuziei Dermatită la locul perfuziei Durere la locul perfuziei

Reacții adverse observate în timpul supravegherii după punerea pe piață

Reacții legate de perfuzare: au fost observate reacții grave și uneori letale, inclusiv bronhospasm, hipoxie, sincopă, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), stop respirator, infarct de miocard, aritmii, insuficiență cardiacă acută și stop cardiac. Reacții anafilactice sau alte reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv șoc anafilactic și edem angioneurotic, au fost raportate în urma administrării MabCampath. Aceste simptome pot fi ameliorate sau evitate dacă se recurge la premedicație și creștere treptată a dozei (vezi pct. 4.4).

Infecții și infestări: Infecții virale grave și uneori letale (de exemplu: cu adenovirus, parainfluenza, hepatită B, leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML)), infecții bacteriene (inclusiv tuberculoză și infecții cu micobacterii atipice, nocardioză), protozoarice (de exemplu: toxoplasma gondii) și infecții micotice (de exemplu mucormicoză rinocerebrală), inclusiv cele datorate reactivării infecțiilor latente, au survenit în timpul supravegherii după punerea pe piață. Tratamentul profilactic anti-infecțios recomandat pare eficace în reducerea riscului de PPC și infecții herpetice (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate afecțiuni limfoproliferative asociate-VEB, în unele cazuri letale.

Afecțiuni hematologice și limfatice: au fost raportate reacții hemoragice severe.

Tulburări ale sistemului imunitar: au fost raportate fenomene autoimune grave și uneori letale, inclusiv anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, anemie aplastică, sindromul Guillain Barré și formele sale cronice, poliradiculoneuropatie demielinizantă cronică inflamatorie. De asemenea, s-a observat pozitivarea testului Coombs. A fost raportată boală grefă contra gazdă asociat cu transuzia (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease TAGVHD) letală.

Tulburări metabolice și de nutriție: sindromul de liză tumorală cu sfârșit letal a fost raportat în cazuri rare.

Tulburări ale sistemului nervos: hemoragii intracraniene cu sfârșit letal au fost raportate, la pacienții cu trombocitopenie.

Tulburări cardiace: Insuficiența cardiacă congestivă, cardiomiopatie sau scăderea fracției de ejeție au fost raportate la pacienții tratați în prealabil cu medicamente potențial cardiotoxice.

4.9 Supradozaj

Pacienților li s-au administrat repetat doze unitare de până la 240 mg de MabCampath. Frecvența evenimentelor adverse de gradul 3 sau 4, cum sunt: febră, hipotensiune arterială și anemie, poate fi mai mare la acești pacienți. Nu se cunoaște nici un antidot specific în cazul MabCampath. Tratamentul constă în întreruperea administrării MabCampath și terapie de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01XC04

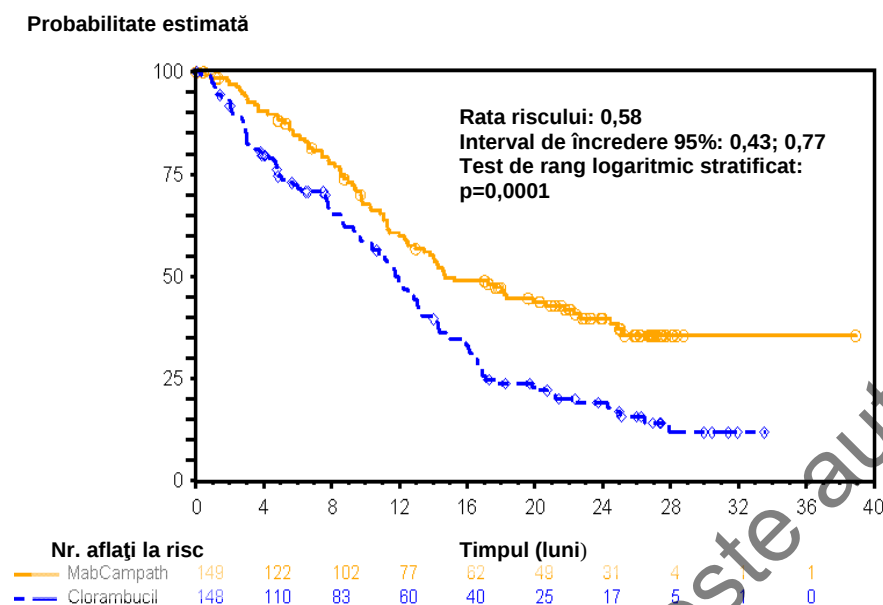
Alemtuzumab este un anticorp monoclonal kappa IgG1 umanizat obținut prin inginerie genetică, specific pentru o glicoproteină (CD52) de la suprafața celulei limfocitare 21-28 kD, exprimată în primul rând pe suprafața celulelor limfocitare B și T normale și maligne din sângele periferic. Alemtuzumab a fost produs prin introducerea a șase secvențe care determină complementaritatea dintr-un anticorp monoclonal de șobolan IgG2a într-o moleculă de imunoglobulină umană IgG1.

Alemtuzumab determină liza limfocitelor prin fixarea pe CD52, un antigen nemodulant bine exprimat, prezent în principal pe suprafața tuturor celulelor limfocitare B și T ca și pe cea a monocitelor, timocitelor și macrofagelor. Anticorpul mediază liza limfocitelor prin reacția de fixare a complementului și citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorp. Antigenul a fost găsit în cantități mici (< 5%) în granulocite, dar nu pe eritrocite sau trombocite. Se pare că alemtuzumab nu dăunează celulelor stem hematopoietice sau celulelor precursorare.

Pacienți cu LLC-B cu terapie de primă linie

Siguranța și eficacitatea MabCampath au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, deschis, randomizat, comparativ, la pacienți cu LLC-B în stadiu I-IV cu terapie de primă linie (care nu au mai fost tratați anterior) care necesită tratament (Studiul 4). Studiul a demonstrat superioritatea MabCampath față de clorambucil determinată pe baza criteriului final principal de evaluare, perioada de supraviețuire fără progresia bolii (FPP) (vezi Figura 1).

Figura 1: Perioada de supraviețuire fără progresia bolii în studiul cu terapie de primă linie (pe grupe de tratament)



Obiectivele secundare au inclus ratele de răspuns complet (RC) și răspunsul global (RC sau răspuns parțial) determinate pe baza criteriilor NCIWG din 1996, durata răspunsului, timpul până la administrarea unui tratament alternativ și siguranța în cele două brațe de tratament.

Prezentare sintetică a grupelor de pacienți cu terapie de primă linie
și a rezultatelor finale ale studiului

	Verificare independentă a ratei și duratei răspunsului		
	MabCampath n=149	Clorambucil n=148	Valoarea p
Valoarea mediană a vârstei (ani)	59	60	Nu este cazul
Boală în stadiul III/IV Rai	33,6%	33,1%	Nu este cazul
Rata răspunsului global	83,2%	55,4%	<0,0001*
Răspuns complet	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Răspuns parțial	59,1%	53,4%	Nu este cazul
Durata răspunsului **, RC sau RP (Luni)	N=124 16,2	N=82 12,7	Nu este cazul
Valoarea mediană K-M (Interval de încredere 95%)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Timpul până la un tratament alternativ (Luni)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Valoarea mediană K-M (Interval de încredere 95%)			

*Test Pearson chi-pătrat sau Test Exact

** Durata celui mai bun răspuns

*** test de rang logaritmic stratificat în funcție de grupa Rai (Stadiul I-II față de III-IV)

**** prin flux în 4 culori

Analize citogenetice la pacienții cu LLC-B tratați prin terapie de primă linie:

Cercetările recente au recunoscut în mod repetat faptul că profilul citogenetic al LLC-B furnizează date prognostice importante și poate prevedea răspunsul la anumite tratamente. În rândul pacienților cu terapie de primă linie (n=282) la care s-au obținut date citogenetice la momentul inițial (FISH) în Studiul 4, s-au detectat aberații cromozomiale la 82% dintre aceștia, în timp ce cariotipul normal a fost detectat la 18%. Aberațiile cromozomiale au fost clasificate conform modelului ierarhic Döhner. Dintre pacienții cu terapie de primă linie, tratați fie cu MabCampath fie cu clorambucil, au fost 21 de pacienți cu deleție 17 p, 54 de pacienți cu deleție 11 q, 34 de pacienți cu trisomie 12, 51 de pacienți cu cariotip normal și 67 de pacienți cu deleție unică 13q.

RRG a fost superioară la pacienții cu orice deleție 11q (87% față de 29%; $p < 0,0001$) sau deleție unică 13q (91% față de 62%; $p = 0,0087$) tratați cu MabCampath, comparativ cu clorambucil. O tendință spre îmbunătățirea RRG a fost observată la pacienții cu deleție 17p tratați cu MabCampath (64% față de 20%, $p = 0,0805$). Remisiunile complete au fost, de asemenea, superioare la pacienții cu deleție unică 13q tratați cu MabCampath (27% față de 0%; $p = 0,0009$). Valoarea mediană FPP a fost superioară la pacienții cu deleție unică 13q tratați cu MabCampath (24,4 față de 13,0 luni; $p = 0,0170$ stratificat conform Stadiului Rai). O tendință spre ameliorarea FPP a fost observată la pacienții cu deleție 17p, trisomie 12 și cariotip normal, care nu a furnizat date semnificative statistic datorită dimensiunii reduse a eșantionului.

Evaluarea CMV prin testul PCR:

În cadrul unui studiu randomizat și controlat la pacienți cu terapie de primă linie (Studiul 4), pacienții din brațul de tratament cu MabCampath au făcut săptămânal testul CMV prin metoda PCR (reacție în lanț a polimerazei), de la începutul și până la încheierea tratamentului, și ulterior la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni după tratament. În acest studiu, s-a raportat un rezultat pozitiv asimptomatic la testul PCR doar pentru CMV, la 77 din 147 (52,4%) pacienți tratați cu MabCampath; infecția simptomatică cu CMV a fost raportată mai puțin frecvent la 23 din 147 pacienți tratați cu MabCampath (16%). În brațul de tratament cu MabCampath 36 din 77 (46,8%) din pacienții cu rezultat pozitiv asimptomatic la testul PCR pentru CMV au fost tratați cu terapie antivirală, iar 47 din 77 (61%) din acești pacienți au întrerupt tratamentul cu MabCampath. Prezența testului PCR CMV pozitiv asimptomatic sau a testului PCR simptomatic pozitiv pentru infecția cu CMV pe durata tratamentului cu MabCampath nu a avut un impact cuantificabil asupra perioadei de supraviețuire fără progresia bolii (FPP).

Pacienți cu LLC-B care au mai fost tratați anterior:

Stabilirea eficacității MabCampath se bazează pe reacția generală de răspuns și pe ratele de supraviețuire. Informațiile disponibile din trei studii LLC-B necontrolate sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos:

Parameterii de eficacitate	Studiul 1	Studiul 2	Studiul 3
Numărul de pacienți	93	32	24
Grupul de diagnostic	Pacienți cu LLC-B cărora li s-a administrat un agent alchilant și nu au răspuns la fludarabină	Pacienți cu LLC-B care nu au răspuns sau au prezentat recidive după tratamentul cu chimioterapie convențională	Pacienți cu LLC-B (plus a LLP) care nu au răspuns sau au prezentat recidive după tratamentul cu fludarabină
Valoarea mediană a vârstei (ani)	66	57	62
Caracteristicile bolii (%)			
Stadiul Rai III/IV	76	72	71
Simptome B	42	31	21
Terapii anterioare (%):			
Agenți alchilanți	100	100	92

Parameterii de eficacitate	Studiul 1	Studiul 2	Studiul 3
Fludarabină	100	34	100
Numărul regimurilor precedente (interval)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Regim inițial de dozaj	Creștere treptată de la 3 la 10, apoi la 30 mg	Creștere treptată de la 10 la 30 mg	Creștere treptată de la 10 la 30 mg
Regim final de dozaj	30 mg iv de 3 x săptămânal	30 mg iv de 3 x săptămânal	30 mg iv 3 x săptămânal
Rata răspunsului global (%) (95% Interval de încredere)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Răspuns complet	2	0	0
Răspuns parțial	31	21	29
Durata mediană a răspunsului (luni) (95% Interval de încredere)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Durata mediană până la răspuns (luni) (95% Interval de încredere)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Supraviețuire fără progresia bolii (luni) (95% Interval de încredere)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Supraviețuire (luni): (95% Interval de încredere)			
Toți pacienții	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pacienții care au răspuns la tratament	33 (26-NA)	44 (28-NA)	36 (19-NA)

NA = neats

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice au fost caracterizate la pacienți netratați anterior cu MabCampath cu leucemie limfocitară cronică B (LLC-B) care nu au răspuns la terapii anterioare cu analogi purinici. MabCampath a fost administrat prin perfuzie intravenoasă timp de 2 ore, după schema de dozaje recomandată, începând cu 3 mg și crescând până la 30 mg, de 3 ori pe săptămână, timp de până la 12 săptămâni. Proprietățile farmacocinetice ale MabCampath au respectat un model bicompartimental și au prezentat o cinetică de eliminare neliniară. După ultima doză de 30 mg, valoarea mediană a volumului de distribuție la starea de echilibru a fost de 0,15 l/kg (interval: 0,1-0,4 l/kg), evidențiind faptul că distribuția a fost în primul rând către lichidul extracelular și compartimentele plasmatic. Clearance-ul sistemic a scăzut o dată cu administrarea repetată, datorită diminuării clearance-ului mediat de receptor (de exemplu: pierderea receptorilor CD52 la periferie). O dată cu administrarea repetată și creșterea consecutivă a concentrației plasmatic, viteza de eliminare s-a apropiat de o cinetică de gradul zero. În aceste condiții, timpul de înjumătățire a fost de 8 ore (interval: 2-32 ore) după prima doză de 30 mg și de 6 zile (interval: 1-14 zile) după ultima doză de 30 mg. Concentrațiile în platou au fost atinse după aproximativ 6 săptămâni de administrare. Nu s-a observat nici o diferență evidentă a proprietăților farmacocinetice între bărbați și femei și nici un efect al vârstei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Evaluarea preclinică a alemtuzumab la animale s-a limitat la maimuțele *Cynomolgus*, din cauza lipsei la speciile inferioare a exprimării antigenului CD52.

La aceste specii, cel mai frecvent efect al tratamentului a fost limfocitopenia. În cadrul studiilor cu doze repetate a fost evidențiat un ușor efect cumulativ în privința diminuării numărului de limfocite față de studiile cu doză unică. Diminuarea numărului de limfocite a fost inversată rapid după întreruperea administrării. Neutropenia reversibilă a fost observată după administrarea zilnică intravenoasă sau subcutanată timp de 30 de zile, dar nu după doze unice sau administrare zilnică timp de 14 zile. Rezultatele histopatologice ale mostrelor de măduvă osoasă nu au evidențiat nici o modificare marcată datorată tratamentului. Dozele unice intravenoase de 10 și 30 mg/kg au provocat hipotensiune moderată până la severă dependentă de doză, însoțită de o tahicardie ușoară.

Fixarea MabCampath pe Fab a fost observată la țesuturile limfoide și în sistemul de fagocite mononucleare. Fixare semnificativă pe Fab a mai fost observată pe tractul reproductiv masculin (epididim, spermă, vezicule seminale) și la nivel cutanat.

Nu există alte constatări în cadrul studiilor de toxicitate de mai sus, care să ofere informații relevante pentru uzul clinic.

Nu s-au efectuat studii MabCampath pe termen lung sau scurt pe animale, pentru a stabili potențialul carcinogen și mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
Polisorbat 80
Clorură de potasiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Clorură de sodiu
Fosfat de sodiu dibazic
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Nu se cunosc incompatibilități cu alte medicamente. Totuși, alte medicamente nu trebuie adăugate perfuziei de MabCampath sau perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiola nedeschisă: 3 ani.

Soluția reconstituită: MabCampath nu conține conservanți antimicrobieni. MabCampath trebuie folosit în interval de 8 ore de la diluare. Soluția trebuie păstrată la temperaturi între 15-30°C sau la frigider. Acest lucru poate fi acceptat numai dacă prepararea soluției are loc în condiții aseptice stricte, iar soluția este protejată de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă incoloră tip I conținând 3 ml concentrat
Mărimea ambalajului: cutie cu 3 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Conținutul fiolei trebuie inspectat înainte de administrare, pentru a nu prezenta particule în suspensie și modificări de culoare. Dacă există particule în suspensie sau concentratul este colorat, fiola nu trebuie folosită.

MabCampath nu conține conservanți antimicrobieni, de aceea este recomandat ca MabCampath să fie preparat pentru perfuzare intravenoasă prin tehnici aseptice și soluția diluată să fie administrată în decurs de 8 ore de la preparare și să fie protejată de lumină. Cantitatea necesară din conținutul fiolei trebuie adăugată printr-un filtru steril, cu legare slabă de proteine, nefibros de 5 μm în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Punga trebuie întoarsă ușor pentru a amesteca soluția. Trebuie luate măsuri de asigurare a sterilității la prepararea soluției, în special în cazul soluțiilor care nu conțin conservanți antimicrobieni.

Nu trebuie adăugate alte medicamente la soluția perfuzabilă MabCampath sau perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă (vezi pct. 4.5).

Trebuie luate măsuri de precauție la prepararea și manipularea soluției de MabCampath. Este recomandată folosirea mănușilor din latex și a ochelarilor de protecție pentru evitarea expunerii în cazul spargerii fiolei sau a altor scurgeri accidentale. Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide nu trebuie să manipuleze MabCampath.

Trebuie respectate procedurile adecvate de manipulare și distrugere. Trebuie distruse prin incinerare orice pierderi prin scurgere sau deșeuri.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/193/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06/07/2001
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10/07/2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MabCampath 30 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține 10 mg alemtuzumab 30mg/ml

Fiecare flacon conține 30 mg alemtuzumab

Alemtuzumab este un anticorp monoclonal kappa IgG1 umanizat obținut prin inginerie genetică, specific glicoproteinei (CD52) de la suprafața celulei limfocitare 21-28 kD. Anticorpul este produs într-un mediu nutritiv, într-o cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentrat incolor până la galben deschis

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică cu celule B (LLC-B) pentru care nu este indicată chimioterapia combinatorie cu fludarabină.

4.2 Doze și mod de administrare

MabCampath trebuie administrat sub supravegherea unui medic specializat în tratamentul cancerului.

Doze

În timpul primei săptămâni de tratament, MabCampath trebuie administrat în doze crescătoare: 3 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 2 și 30 mg în ziua 3, în cazul în care fiecare doză este bine tolerată. Ulterior, doza recomandată este de 30 mg zilnic, administrată de 3 ori pe săptămână în zile alternative, până la maximum 12 săptămâni.

La majoritatea pacienților, creșterea dozei până la 30 mg poate fi realizată în 3-7 zile. Totuși, dacă apar reacții adverse moderate până la severe cum sunt hipotensiune arterială, frison, febră, dispnee, senzație de frig, erupții cutanate și bronhospasm (dintre care unele pot fi datorate eliberării de citokină), fie la doza de 3 mg, fie la cea de 10 mg, atunci dozele respective trebuie repetate zilnic până când sunt bine tolerate, înainte de a se încerca o nouă mărire a dozei (vezi pct. 4.4).

Durata medie a tratamentului a fost de 11,7 săptămâni pentru pacienții cu terapie de primă linie și de 9,0 săptămâni pentru pacienții care mai fuseseră tratați anterior.

O dată ce un pacient întrunește toate criteriile clinice și de laborator pentru un răspuns complet, administrarea MabCampath trebuie întreruptă și pacientul monitorizat. Dacă starea unui pacient se ameliorează (de exemplu se obține un răspuns parțial sau o stabilizare a bolii) și apoi atinge un nivel de platou fără a prezenta o ameliorare ulterioară timp de 4 săptămâni sau mai mult, tratamentul cu MabCampath trebuie întrerupt, iar pacientul monitorizat. Tratamentul trebuie oprit dacă există dovezi ale progresiei bolii.

Administrarea concomitentă a medicamentelor

Premedicații

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi pe cale orală sau intravenoasă și cu un antihistaminic și un analgezic adecvate cu 30-60 de minute înainte de fiecare perfuzie cu MabCampath, în timpul creșterii dozei și conform recomandărilor clinice de mai jos (vezi pct. 4.4).

Antibioterapie profilactică

Antibioticele și antiviralele trebuie administrate de rutină tuturor pacienților pe parcursul tratamentului și după aceea (vezi pct. 4.4).

Instrucțiuni de modificare a dozelor

Nu se recomandă modificări ale dozei în caz de limfopenie severă, dat fiind mecanismul de acțiune al medicamentului MabCampath.

În cazul unei infecții grave sau a toxicității hematologice severe, MabCampath trebuie întrerupt până la rezolvarea evenimentului. Se recomandă întreruperea tratamentului cu MabCampath la pacienții la care numărul de trombocite scade la $< 25000/\mu\text{l}$ sau la care numărul absolut de neutrofile (NAN) scade la $< 250/\mu\text{l}$. Tratamentul cu MabCampath poate fi reluat după dispariția infecției sau a fenomenelor toxice. Administrarea MabCampath trebuie întreruptă definitiv dacă apare anemie autoimună sau trombocitopenie autoimună. Următorul tabel prezintă procedura recomandată pentru modificarea dozei după apariția unei toxicități hematologice în timpul tratamentului:

<u>Valori hematologice</u>	<u>Modificarea dozei*</u>
NAN $250/\mu\text{l}$ și/sau numărul trombocitelor $\leq 25000/\mu\text{l}$	
Pentru prima apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 30 mg când NAN $\geq 500/\mu\text{l}$ și numărul trombocitelor $\geq 50000/\mu\text{l}$.
Pentru a doua apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 10 mg când NAN $\geq 500/\mu\text{l}$ și numărul trombocitelor $\geq 50000/\mu\text{l}$.
Pentru a treia apariție:	Încetarea tratamentului cu MabCampath.
NAN și/sau a numărul trombocitelor scade cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială la pacienții care încep tratamentul cu o valoare NAN inițială $\leq 250/\mu\text{l}$ și/sau un număr inițial de trombocite $\leq 25000/\mu\text{l}$	
Pentru prima apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 30 mg după revenirea la valoarea(ile) inițială(e).
Pentru a doua apariție:	Se întrerupe tratamentul cu MabCampath. Tratamentul cu MabCampath se reia cu 10 mg după revenirea la valoarea(ile) inițială(e).
Pentru a treia apariție:	Încetarea tratamentului cu MabCampath.

*) Dacă distanța dintre doze este ≥ 7 zile, se inițiază tratamentul cu 3 mg MabCampath și se crește gradat doza la 10 mg, apoi la 30 mg conform tolerabilității.

Grupe de vârste speciale

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Recomandările sunt aceleași ca cele prezentate mai sus pentru adulți. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MabCampath la copii cu vârsta mai mică de 17 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Soluția MabCampath trebuie preparată în conformitate cu instrucțiunile furnizate la pct. 6.6. Toate dozele trebuie administrate în perfuzie intravenoasă în decurs de aproximativ 2 ore.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la alemtuzumab, la proteinele murine sau la oricare dintre excipienți;
- Infecții sistemice active;
- HIV;
- Afecțiuni maligne secundare active;
- Sarcina.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse acute, care pot să apară în timpul creșterii inițiale a dozei și cele care pot fi datorate eliberării de citokine, includ hipotensiune arterială, senzație de frig/frisoane, febră, dispnee, și erupții cutanate. Alte reacții includ greață, urticarie, vărsături, senzație de oboseală extremă, dispnee, cefalee, prurit, diaree și bronhospasm. Frecvența reacțiilor legate de perfuzare a fost maximă în prima săptămână de tratament, și a scăzut în a a doua și a treia săptămână de tratament, la pacienții tratați cu MabCampath atât ca terapie de primă linie cât și la pacienții tratați anterior.

Dacă aceste evenimente sunt moderate până la severe, atunci administrarea trebuie să continue cu aceeași doză anterioară fiecărei creșteri de doză, cu premedicație adecvată, până când fiecare doză este bine tolerată. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, MabCampath trebuie reluat cu creșterea gradată a dozei.

La pacienții cărora li s-a administrat MabCampath a apărut hipotensiune arterială tranzitorie. Trebuie luate măsuri de precauție la tratarea pacienților cu boală cardiacă ischemică, angină pectorală și/sau la pacienții cărora li se administrează un tratament antihipertensiv. La acest grup de pacienți a fost observat infarctul de miocard și stopul cardiac în asociere cu administrarea MabCampath în perfuzie.

La pacienții tratați anterior cu agenți cu potențial cardiotoxic trebuie luată în considerare, evaluarea și monitorizarea continuă a funcției cardiace (de exemplu: ecocardiografie, ritm cardiac și greutate corporală).

Se recomandă ca pacienții să primească premedicație cu steroizi pe cale orală sau intravenoasă cu 30 - 60 minute înainte de fiecare administrare MabCampath, în timpul măririi dozei și conform recomandărilor clinice. Doza de steroizi poate fi întreruptă după necesități odată ce mărirea dozei de MabCampath a fost realizată. În plus, mai pot fi administrate un antihistaminic oral, de exemplu difenhidramină 50 mg, și un analgezic, de exemplu, paracetamol 500 mg. În cazul în care reacțiile adverse acute persistă, timpul alocat perfuziei poate fi prelungit până la 8 ore de la momentul reconstituirii MabCampath în soluție perfuzabilă.

Scăderea marcată a limfocitelor, un efect farmacologic așteptat în cazul tratamentului cu MabCampath, apare în mod inevitabil și poate fi de lungă durată. Numărul celulelor - T CD4 și CD8 începe să crească începând din săptămânile 8-12 ale tratamentului și continuă să se îmbunătățească timp de câteva luni după întreruperea tratamentului. La pacienții care primesc MabCampath ca terapie de primă linie, refacerea numărului celulelor CD4+ până la ≥ 200 celule/ μ l are loc în 6 luni după încheierea tratamentului, însă la 2 luni după tratament valoarea mediană a fost de 183 celule/ μ l. La pacienții tratați cu MabCampath, care au mai urmat anterior tratamentul, valoarea mediană a timpului în care se ajunge la nivelul de 200 celule/ μ l este de 2 luni de la ultima perfuzie cu MabCampath, dar pot fi necesare mai mult de 12 luni pentru a se apropia de nivelele de dinainte de tratament. Acest lucru poate predispute pacienții la infecții oportuniste. Este în mod special recomandat să se instituie profilaxia antiinfecțioasă (de exemplu trimetoprim /sulfametoxazol 1 comprimat de două ori pe zi, de 3 ori pe săptămână, sau alte măsuri profilactice împotriva pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) și un medicament antiherpetic oral eficient, cum este famciclovirul, 250 mg de două ori pe zi), în timpul terapiei și pentru minimum 2 luni după încheierea tratamentului cu MabCampath sau până când numărul celulelor CD4+ a revenit la 200 celule/ μ l sau peste, oricare survine ultima dată.

Poate exista un potențial de risc crescut de apariție a complicațiilor legate de infecții în urma tratamentului cu mai mulți agenți chimoterapeutici sau biologici.

Datorită riscului de boală grefă contra gazdă asociat cu transfuzia (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease TAGVHD) la pacienții care au fost tratați cu MabCampath se recomandă să li se administreze produsele sanguine iradiate.

Viremia cu citomegalovirus (CMV) asimptomatică dar confirmată prin analize de laborator nu trebuie considerată în mod necesar drept o infecție gravă care să necesite întreruperea tratamentului. Investigații clinice permanente trebuie efectuate în caz de infecție simptomatică cu CMV în timpul tratamentului cu MabCampath și cel puțin 2 luni după încheierea tratamentului.

Neutropenia tranzitorie de gradul 3 sau 4 survine foarte frecvent în săptămânile 5-8 de la începerea tratamentului. Foarte frecvent, în primele 2 săptămâni de terapie apare o trombocitopenie tranzitorie de gradul 3 sau 4, dar ulterior se îmbunătățește la cei mai mulți pacienți. De aceea se recomandă supravegherea hematologică a pacienților. Dacă se ajunge la o toxicitate hematologică severă, tratamentul cu MabCampath trebuie întrerupt până la rezolvarea evenimentului. Tratamentul poate fi reluat după rezolvarea toxicității hematologice (vezi pct. 4.2). Administrarea MabCampath trebuie întreruptă permanent dacă apare anemia autoimună sau trombocitopenia autoimună.

Hemograma completă și determinarea numărului de trombocite trebuie făcute la intervale regulate în timpul terapiei cu MabCampath și mai frecvent la pacienții care prezintă citopenii.

Nu se recomandă monitorizarea regulată și sistematică a exprimării CD52 ca practică clinică de rutină. Totuși, dacă se ia în considerare reluarea tratamentului, ar putea fi prudent să se confirme prezența exprimării CD52. În datele disponibile de la pacienții cu terapie de primă linie tratați cu MabCampath, pierderea exprimării CD52 nu a fost observată aproape de momentul progresiei bolii sau decesului.

Pacienții pot avea reacții alergice sau de hipersensibilitate la MabCampath și la anticorpii monoclonali murini sau chimerici.

Sunt necesare medicamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, ca și pregătirile necesare instituirii măsurilor de urgență în cazul reacțiilor din timpul administrării (vezi pct. 4.2).

În timpul tratamentului și încă șase luni după terapia cu MabCampath, bărbații și femeile aflați în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.6 și 5.3).

Nu s-au realizat studii care să vizeze în mod deosebit efectul vârstei asupra toxicității și tolerabilității MabCampath. În general, pacienții mai vârstnici (peste 65 de ani) tolerează mai puțin terapia citotoxică decât cei mai tineri. Deoarece LLC apare mai des în acest grup de vârstă, acești pacienți

trebuie supravegheați cu atenție (vezi pct. 4.2). În studiile efectuate cu pacienți cu terapie de primă linie și pacienți care mai fuseseră tratați anterior, nu s-au constatat diferențe substanțiale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului în raport cu vârsta; totuși, datele disponibile în bazele de date sunt limitate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea MabCampath cu alte medicamente, nu se cunosc interacțiuni clinice semnificative ale MabCampath cu alte medicamente. Deoarece MabCampath este o proteină umanizată recombinantă, nu ar fi de așteptat să se producă o interacțiune medicamentoasă mediată de P450. Totuși, se recomandă ca MabCampath să nu fie administrat timp de 3 săptămâni după alte chimioterapeutice.

Deși acest aspect nu a fost studiat, se recomandă ca pacienților să nu li se facă vaccinuri virale vii timp de cel puțin 12 luni după terapia cu MabCampath. Capacitatea de a genera un răspuns primar sau umoral anamnestic la orice tip de vaccin nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

MabCampath este contraindicat în timpul sarcinii. Se știe că IgG umană traversează bariera feto-placentară; MabCampath poate traversa bariera feto-placentară și astfel poate determina scăderea numărului de celule limfocitare fetale B și T. La animale, nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu MabCampath. Nu se știe dacă MabCampath poate dăuna fătului dacă este administrat unei femei gravide.

Bărbații și femeile aflați în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după terapia cu MabCampath (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă MabCampath se excretă în laptele matern. Dacă tratamentul este necesar, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și pentru cel puțin 4 săptămâni după terapia cu MabCampath.

Fertilitatea

Nu există studii finale efectuate pentru MabCampath care să evalueze impactul acestuia asupra fertilității. Nu se știe dacă MabCampath poate afecta capacitatea de reproducere la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje. Totuși, este necesară prudență, deoarece s-au raportat stare confuzională și somnolență.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse clasificate pe bază de organe, aparate și sisteme conform MedDRA (system organ classes [SOC] MedDRA). Frecvențele indicate se bazează pe datele obținute în studii clinice.

Pentru descrierea unei anumite reacții precum și simptomele și afecțiunile asociate acesteia este utilizat cel mai adecvat termen MedDRA.

Frecvența reacțiilor este definită ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). Nu sunt

disponibile informații pentru evenimente care apar cu o frecvență mai mică, datorită mărimii populației studiate; n=147 pentru pacienții cu terapie de primă linie și n=149 pentru pacienții care au mai fost tratați anterior.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu administrarea de MabCampath sunt: reacții asociate cu perfuzarea (febră, frisoane, hipotensiune arterială, urticarie, greață, erupții cutanate tranzitorii, tahicardie, dispnee), citopenie (neutropenie, limfopenie, trombocitopenie, anemie), infecții (viremie cu CMV, infecție cu CMV, alte infecții), simptome gastrointestinale (greață, vărsături, dureri abdominale) și simptome neurologice (insomnie, anxietate). Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt citopenia, reacțiile asociate cu perfuzarea și imunosupresia/infecții.

Reacții adverse la pacienții cu terapie de primă linie

Datele privind siguranța obținute la pacienții cu LLC-B cu terapie de primă linie se bazează pe reacțiile adverse apărute în studiu la 147 pacienți înscriși într-un studiu randomizat și controlat pentru MabCampath administrat independent în doză de 30 mg intravenos de trei ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, în care a fost inclusă și o perioadă de mărire a dozei. Aproximativ 97% dintre pacienții cu terapie de primă linie au prezentat reacții adverse; cele mai frecvente reacții raportate la pacienții cu terapie de primă linie s-au manifestat de obicei în cursul primei săptămâni de tratament.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse observate în timpul tratamentului sau în decurs de 30 de zile de la încheierea tratamentului cu MabCampath sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Viremie cu citomegalovirus Infecție cu citomegalovirus	Pneumonie Bronșită Faringită Candidoză orală	Septicemie Bacteriemie stafilococică Tuberculoză Bronhopneumonie Herpes oftalmic Infecție cu streptococul beta hemolitic Candidoză Candidoză genitală Infecții ale tractului urinar Cistită Dermatomicoză Rinofaringită Rinită
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie febrilă Neutropenie Leucopenie Trombocitopenie Anemie	Agranulocitoză Limfopenie Limfadenopatie Epistaxis
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea greutateii corporale	Sindrom de liză tumorală Hiperglicemie Scăderea proteinelor totale Anorexie
Tulburări psihice		Anxietate	
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă Amețeli Tremor Parestezie Hipoestezie Cefalee	Vertij
Tulburări oculare			Conjunctivită
Tulburări cardiace		Cianoză Bradicardie Tahicardie Tahicardie sinusală	Stop cardiac Infarct miocardic Angina pectorală Fibrilație atrială Aritmie supraventriculară Bradicardie sinusală Extrasistole supraventriculare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială	Hipotensiune ortostatică Bufeuri Eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm Dispnee	Hipoxie Revărsat pleural Disfonie Rinoree

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături Dureri abdominale	Ileus Disconfort oral Disconfort stomacal Diaree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie Erupție cutanată tranzitorie	Dermatită alergică Prurit Hiperhidroză Eritem	Erupție tranzitorie pruriginoasă Erupție tranzitorie maculară Erupție tranzitorie eritematoasă Dermatită
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie Dureri musculoscheletice Dureri de spate	Dureri de oase Artralgie Dureri la nivelul mușchilor și cutiei toracice Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare			Scăderea diurezei Disurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Senație de frig	Oboseală Astenie	Inflamarea mucoaselor Eritem la locul perfuziei Edem localizat Edem la locul perfuziei Stare generală de rău

Au fost raportate reacții acute legate de perfuzare, incluzând: febră, frisoane, greață, vărsături, hipotensiune arterială, oboseală, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee, cefalee, prurit și diaree. Majoritatea acestor reacții sunt ușoare și moderate ca severitate. Reacțiile acute legate de perfuzare apar de obicei în timpul primei săptămâni de tratament și scad substanțial după aceea. Reacțiile legate de perfuzare de gradul 3 sau 4 sunt mai puțin frecvente după prima săptămână de tratament.

Reacții adverse la pacienții care au mai fost tratați anterior

Datele privind siguranța la pacienții cu LLC-B care au mai fost tratați anterior s-au obținut la un număr de 149 pacienți înrolați în studiile cu un singur braț de tratament pentru MabCampath (Studiile 1, 2 și 3). Este de așteptat ca mai mult de 80% dintre pacienții tratați anterior să prezinte reacții adverse; cele mai frecvente reacții raportate apar de obicei în cursul primei săptămâni de tratament.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Sepsis Pneumonie Herpes simplex	Infecție cu cytomegalovirus Infecții cu Pneumocystis jiroveci Pneumonită Infecții fungice Candidoză Herpes zoster Abces Infecții ale tractului urinar Sinuzită Bronșită Infecții ale tractului respirator superior Faringită Infecții	Infecții bacteriene Infecții virale Dermatită fungică Laringită Rinită Onicomicoză
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Afecțiuni de tip limfoame
Tulburări hematologice și limfatice	Granulocitopenie Trombocitopenie Anemie	Neutropenie febrilă Pancitopenie Leucopenie Limfopenie Purpură	Aplazia maduvei osoase Coagulare intravasculară diseminată Anemie hemolitică, scăderea valorii haptoglobinei Depresie medulară Epistaxis Sângerare gingivală Valori anormale ale testelor hematologice
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice Reacții anafilactice severe și alte reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Hiponatremie Hipocalemie Scăderea greutatei corporale Deshidratare Sete	Hipokaliemie Agravarea diabetului zaharat
Tulburări psihice		Stare confuzională Anxietate Depresie Somnolență Insomnie	Depersonalizare Tulburări de personalitate Gândire anormală Impotență Nervozitate

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Vertij Amețeli Tremor Parestezie Hipoestezie Hiperkinezie Pierderea gustului	Sincopă Mers anormal Distonie Hiperestezie Neuropatie Alterarea gustului
Tulburări oculare		Conjunctivită	Endoftalmită
Tulburări acustice și vestibulare			Surzenie Tinitus
Tulburări cardiace		Palpitații Tahicardie	Stop cardiac Infarct miocardic Fibrilație atrială Tahicardie supraventriculară Aritmie Bradicardie Trasee ECG anormale
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială Vasospasm Eritem facial	Ischemie periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Hipoxie Hemoptizie Bronhospasm Tuse	Stridor Sufocare Infiltrate pulmonare Revărsat pleural Micșorarea intensității murmurului vezicular Tulburări respiratorii
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Greață Diaree	Hemoragie gastro-intestinală Stomatită ulcerosă Stomatită Durere abdominală Dispepsie Constipație Flatulență	Gastroenterită Ulcerații ale limbii Gingivită Singultus Eructații Xerostomie
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică anormală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit Urticarie Rash Hiperhidroză	Erupție buloasă Erupții cutanate eritematoase	Erupții cutanate maculo-papulare Afecțiuni cutanate
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Mialgie Dureri scheletice Dureri de spate	Dureri la nivelul picioarelor Hipertonie

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie Incontinență urinară Micșorarea fluxului urinar Poliurie Funcție renală anormală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de frig Febră Oboseală	Dureri toracice Simptome asemănătoare gripei Mucozită Edem la nivelul cavității bucale Edem Astenie Stare generală de rău Senzație de schimbare a temperaturii corporale Reacție la locul perfuziei Durere	Edem pulmonar Edem periferic Edem periorbital Ulceratii ale mucoaselor Echimoze la locul perfuziei Dermatită la locul perfuziei Durere la locul perfuziei

Reacții adverse observate în timpul supravegherii după punerea pe piață

Reacții legate de perfuzare: au fost observate reacții grave și uneori letale, inclusiv bronhospasm, hipoxie, sincopă, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), stop respirator, infarct de miocard, aritmii, insuficiență cardiacă acută și stop cardiac. Reacții anafilactice sau alte reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv șoc anafilactic și edem angioneurotic, au fost raportate în urma administrării MabCampath. Aceste simptome pot fi ameliorate sau evitate dacă se recurge la premedicație și creșterea treptată a dozei (vezi pct. 4.4).

Infecții și infestări: Infecții virale grave și uneori letale (de exemplu cu adenovirus, parainfluenza, hepatită B, leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML)), infecții bacteriene (inclusiv tuberculoză și infecții cu micobacterii atipice, nocardioză), protozoarice (de exemplu: toxoplasma gondii) și infecții micotice (de exemplu mucormicoză rinocerebrală), inclusiv cele datorate reactivării infecțiilor latente, au survenit în timpul supravegherii după punerea pe piață. Tratamentul profilactic anti-infecțios recomandat pare eficace în reducerea riscului de PPC și infecții herpetice (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate afecțiuni limfoproliferative asociate-VEB, în unele cazuri fatale.

Afecțiuni hematologice și limfatice: au fost raportate reacții hemoragice severe.

Tulburări ale sistemului imunitar: au fost raportate fenomene autoimune grave și uneori letale, inclusiv anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, anemie aplastică, sindromul Guillain Barré, și formele sale cronice, poliradiculoneuropatia demielinizantă cronică inflamatorie. De asemenea, s-a observat pozitivarea testului Coombs. A fost raportată boală grefă contra gazdă asociat cu transfuzia (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease TAGVHD) letală.

Tulburări metabolice și de nutriție: sindromul de liză tumorală cu sfârșit letal a fost raportat în cazuri rare.

Tulburări ale sistemului nervos: hemoragii intracraniene cu sfârșit letal au fost raportate la pacienții cu trombocitopenie.

Tulburări cardiace: Insuficiența cardiacă congestivă, cardiomiopatie sau scăderea fracției de ejeție au fost raportate la pacienții în prealabil tratați în prealabil cu medicamente potențial cardiotoxice.

4.9 Supradozaj

Pacienților li s-au administrat repetat doze unitare de până la 240 mg de MabCampath. Frecvența evenimentelor adverse de gradul 3 sau 4, cum sunt: febră, hipotensiune arterială și anemie, poate fi mai mare la acești pacienți. Nu se cunoaște nici un antidot specific în cazul MabCampath. Tratamentul constă în întreruperea administrării MabCampath și terapie de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Un ntineoplastic agents, anticorpi monoclonali, cod ATC: L01XC04

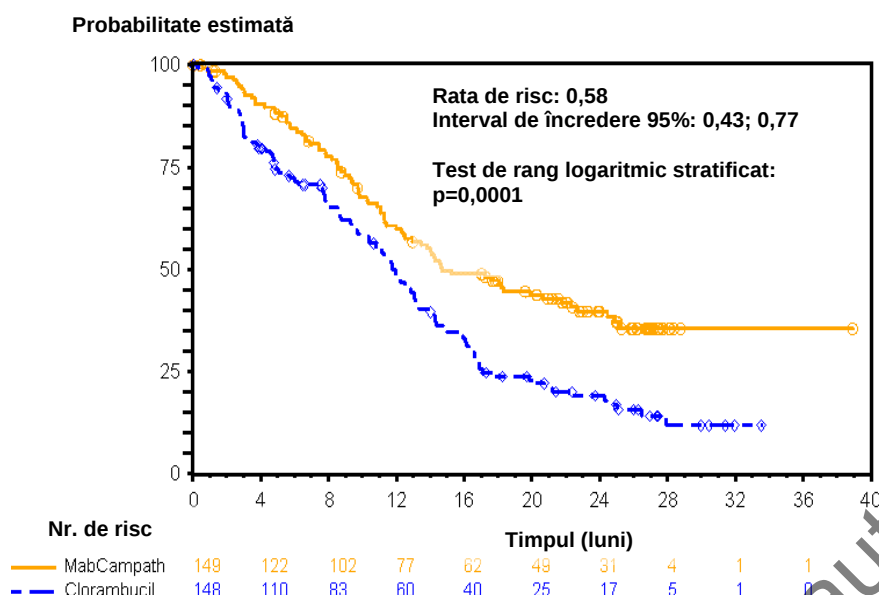
Alemtuzumab este un anticorp monoclonal kappa IgG1 umanizat obținut prin inginerie genetică, specific pentru o glicoproteină (CD52) de la suprafața celulei limfocitare 21-28 kD, exprimată în primul rând pe suprafața celulelor limfocitare B și T normale și maligne din sângele periferic. Alemtuzumab a fost produs prin introducerea a șase secvențe care determină complementaritatea dintr-un anticorp monoclonal de șobolan IgG2a într-o moleculă de imunoglobulină umană IgG1.

Alemtuzumab determină liza limfocitelor prin fixarea pe CD52, un antigen nemodulant bine exprimat, prezent în principal pe suprafața tuturor celulelor limfocitare B și T ca și pe cea a monocitelor, timocitelor și macrofagelor. Anticorpul mediază liza limfocitelor prin reacția de fixare a complementului și citotoxicitate intermediată celular dependentă de anticorp. Antigenul a fost găsit în cantități mici (< 5%) în granulocite, dar nu pe eritrocite sau trombocite. Se pare că alemtuzumab nu dăunează celulelor stem hematopoietice sau celulelor precursorare.

Pacienți cu LLC-B cu terapie de primă linie

Siguranța și eficacitatea MabCampath au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, cu eticheta deschisă, randomizat, comparativ pentru pacienți cu LLC-B în stadiu I-IV cu terapie de primă linie (care nu au mai fost tratați anterior) care necesită tratament (Studiul 4). Studiul a demonstrat superioritatea MabCampath față de clorambucil determinată pe baza parametrului primar intervalul de supraviețuire fără progresia bolii (FPP) (vezi Figura 1).

Figura 1: Intervalul de supraviețuire fără progresia bolii în studiul cu terapie de primă linie (pe grupe de tratament)



Obiectivele secundare au inclus ratele de răspuns complet (RC) și răspunsul per total (RC sau răspuns parțial) determinate pe baza criteriilor NCIWG din 1996, durata răspunsului, timpul până la administrarea unui tratament alternativ și siguranța în cele două grupe de tratament.

*Prezentare sintetică a populației de pacienți cu terapie de primă linie
și rezultatele finale ale studiului*

	Verificare independentă a ratei și duratei răspunsului		
	MabCampath n=149	Clorambucil n=148	Valoarea P
Vârsta medie (ani)	59	60	Nu se aplică
Boală în stadiul III/IV Rai	33,6%	33,1%	Nu se aplică
Rata răspunsului per total	83,2%	55,4%	<0,0001*
Răspuns complet	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Răspuns parțial	59,1%	53,4%	Nu se aplică
Durata răspunsului **, RC sau RP (Luni)	N=124 16,2	N=82 12,7	Nu se aplică
Valoarea K-M mediană (Interval de încredere 95%)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Timpul până la un tratament alternativ (Luni)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Valoarea K-M mediană (Interval de încredere 95%)			

*Test Pearson chi-square sau Test Exact

** Durata celui mai bun răspuns

*** test de rang logaritm stratificat în funcție de grupa Rai (Stadiul I-II față de III-IV)

**** prin flux în 4 culori

Analize citogenetice la pacienții cu LLC-B tratați prin terapie de primă linie:

Cercetările recente au recunoscut în mod repetat faptul că profilul citogenetic al LLC-B furnizează date prognostice importante și poate prevedea răspunsul la anumite tratamente. În rândul pacienților

cu terapie de primă linie (n=282) la care s-au obținut date citogenetice la referință (FISH) în Studiul 4, s-au detectat aberații cromozomiale la 82% dintre aceștia, în timp ce cariotipul normal a fost detectat la 18%. Aberațiile cromozomiale au fost categorizate conform modelului ierarhic Döhner. Dintre pacienții cu terapie de primă linie, tratați fie cu MabCampath fie cu clorambucil, au fost 21 de pacienți cu deleție 17 p, 54 de pacienți cu deleție 11 q, 34 de pacienți cu trizomie 12, 51 de pacienți cu cariotip normal și 67 de pacienți cu deleție unică 13q.

ORR a fost superior la pacienții cu orice deleție 11q (87% față de 29%; $p<0,0001$) sau deleție unică 13q (91% față de 62%; $p=0,0087$) tratați cu MabCampath comparativ cu clorambucil. O tendință spre îmbunătățirea ORR a fost observată la pacienții cu deleție 17p tratați cu MabCampath (64% față de 20%, $p=0,0805$). Remisiunile complete au fost de asemenea superioare la pacienții cu deleție unică 13q tratați cu MabCampath (27% față de 0%; $p=0,0009$). Valoarea mediană FPP a fost superioară la pacienții cu deleție unică 13q tratați cu MabCampath (24,4 față de 13,0 luni; $p=0,0170$ stratificat conform Stadiului Rai). O tendință spre ameliorarea FPP a fost observată la pacienții cu deleție 17p, trizomie 12 și cariotip normal, care nu a furnizat date semnificative din cauza dimensiunii reduse a eșantionului.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Evaluarea CMV prin testul PCR:

În cadrul unui studiu randomizat și controlat pentru pacienți cu terapie de primă linie (Studiul 4), pacienții din grupa de tratament cu MabCampath au făcut săptămânal testul CMV prin metoda PCR (reacție în lanț a polimerazelor), de la începutul și până la încheierea tratamentului, și apoi o dată la 2 săptămâni în primele 2 luni după tratament. În acest studiu, un rezultat pozitiv asimptomatic la testul PCR doar pentru CMV a fost raportat la 77 din 147 (52,4%) pacienți tratați cu MabCampath; infecția simptomeatică cu CMV a fost raportată mai puțin frecvent la 23 din 147 pacienți tratați cu MabCampath (16%). În grupa de tratament cu MabCampath 36 din 77 (46,8%) din pacienții cu rezultat pozitiv asimptomatic la testul PCR pentru CMV au primit terapie antivirală, iar 47 din 77 (61%) din acești pacienți au întrerupt tratamentul cu MabCampath. Prezența testului PCR CMV pozitiv asimptomatic sau a testului PCR simptomeatic pozitiv pentru infecția cu CMV pe durata tratamentului cu MabCampath nu a avut în impact cuantificabil asupra intervalului de supraviețuire fără progresia bolii (FPP).

Pacienți cu LLC-B care au mai fost tratați anterior:

Stabilirea eficacității MabCampath se bazează pe reacția generală de răspuns și pe ratele de supraviețuire. Informațiile disponibile din trei studii LLC-B necontrolate sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos:

Parameterii de eficacitate	Studiul 1	Studiul 2	Studiul 3
Numărul de pacienți	93	32	24
Grupul de diagnostic	Pacienți cu LLC-B cărora li s-a administrat un agent alchilant și nu au răspuns la fludarabină	Pacienți cu LLC-B care nu au răspuns sau au prezentat recidive după tratamentul cu chimioterapie convențională	Pacienți cu LLC-B (plus a LLP) care nu au răspuns sau au prezentat recidive după tratamentul cu fludarabină
Valoarea mediană a vârstei (ani)	66	57	62
Caracteristicile bolii (%)			
Stadiul Rai III/IV	76	72	71
Simptome B	42	31	21
Terapii anterioare (%):			
Agenți alchilanți	100	100	92
Fludarabină	100	34	100
Numărul regimurilor precedente (interval)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Regim inițial de dozaj	Creștere treptată de la 3 la 10, apoi la 30 mg	Creștere treptată de la 10 la 30 mg	Creștere treptată de la 10 la 30 mg
Regim final de dozaj	30 mg iv de 3 x săptămânal	30 mg iv de 3 x săptămânal	30 mg iv de 3 x săptămânal
Intervalul de răspuns global (%) (95% Interval de încredere)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Răspuns complet	2	0	0
Răspuns parțial	31	21	29
Durata mediană a răspunsului (luni) (95% Interval de încredere)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Durata mediană până la răspuns (luni) (95% Interval de încredere)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Supraviețuire (luni) (95% Interval de încredere)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)

Parameterii de eficacitate	Studiul 1	Studiul 2	Studiul 3
Supraviețuire (luni): (95% Interval de încredere)			
Toți pacienții	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pacienții care au răspuns la tratament	33 (26-NA)	44 (28-NA)	36 (19-NA)

NA = neatins

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice au fost caracterizate la pacienți netratați anterior cu MabCampath cu leucemie limfocitară cronică B (LLC-B) care nu au răspuns la terapii anterioare cu analogi purinici. MabCampath a fost administrat prin perfuzie intravenoasă timp de 2 ore, după schema de dozaje recomandată, începând cu 3 mg și crescând până la 30 mg, de 3 ori pe săptămână, timp de până la 12 săptămâni. Proprietățile farmacocinetice ale MabCampath au respectat un model bicompartimental și au prezentat o cinetică de eliminare neliniară. După ultima doză de 30 mg, valoarea mediană a volumului de distribuție la starea de echilibru a fost de 0,15 l/kg (interval: 0,1-0,4 l/kg), evidențiind faptul că distribuția a fost în primul rând către lichidul extracelular și compartimentele plasmatic. Clearance-ul sistemic a scăzut o dată cu administrarea repetată datorită diminuării clearance-ului intermediat de receptor (de exemplu pierderea receptorilor CD52 la periferie). O dată cu administrarea repetată și creșterea consecutivă a concentrației plasmatice, viteza de eliminare s-a apropiat de o cinetică de gradul zero. În aceste condiții, timpul de înjumătățire a fost de 8 ore (interval: 2-32 ore) după prima doză de 30 mg și de 6 zile (interval: 1-14 zile) după ultima doză de 30 mg. Concentrațiile în platou au fost atinse după aproximativ 6 săptămâni de administrare. Nu s-a observat nici o diferență evidentă a proprietăților farmacocinetice între bărbați și femei și nici un efect al vârstei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Evaluarea preclinică a alemtuzumab la animale s-a limitat la maimuțele cynomolgus, din cauza lipsei la speciile inferioare a exprimării antigenului CD52.

La aceste specii, cel mai frecvent efect al tratamentului a fost limfocitopenia. În cadrul studiilor cu doze repetate a fost evidențiat un ușor efect cumulativ în privința diminuării numărului de limfocite față de studiile cu doză unică. Diminuarea numărului de limfocite a fost inversată rapid după întreruperea administrării. Neutropenia reversibilă a fost observată după administrarea zilnică intravenoasă sau subcutanată timp de 30 de zile, dar nu după doze unice sau administrare zilnică timp de 14 zile. Rezultatele histopatologice ale mostrelor de măduvă osoasă nu au evidențiat nici o modificare marcată datorată tratamentului. Dozele unice intravenoase de 10 și 30 mg/kg au provocat hipotensiune moderată până la severă dependentă de doză însoțită de o tahicardie ușoară.

Fixarea MabCampath pe Fab a fost observată la țesuturile limfoide și în sistemul de fagocite mononucleare. Fixare semnificativă pe Fab a mai fost observată pe tractul reproductiv masculin (epididim, spermă, vezicule seminale) și la nivel cutanat.

Nu există alte constatări în cadrul studiilor de toxicitate de mai sus, care să ofere informații relevante pentru uzul clinic.

Nu s-au efectuat studii MabCampath pe termen lung sau scurt pe animale, pentru a stabili potențialul carcinogen și mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Polisorbat 80

Soluție de clorura de sodiu tamponată cu fosfat, constând din:

Clorură de potasiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Clorură de sodiu
Fosfat de sodiu dibazic
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Nu se cunosc incompatibilități cu alte medicamente. Totuși, alte medicamente nu trebuie adăugate perfuziei de MabCampath sau perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis: 3 ani

Soluție reconstituită: MabCampath nu conține conservanți antimicrobieni. MabCampath trebuie utilizat în termen de 8 ore de la diluare. Soluțiile pot fi depozitate la 15°C-30°C sau păstrate la rece. Acest lucru este acceptabil numai dacă prepararea soluției se face în condiții perfect aseptice și soluția este protejată de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C) .

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină..

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit , vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră tip I, închis cu un dop de cauciuc, conținând 1ml concentrat

Mărimea ambalajului : cutie cu 3 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Conținutul flaconului trebuie verificat înainte de administrare pentru a nu prezenta particule în suspensie și modificări de culoare. Dacă există particule în suspensie sau concentratul este colorat, flaconul nu trebuie folosit.

MabCampath nu conține conservanți antimicrobieni și de aceea este recomandat ca MabCampath să fie preparat pentru perfuzare intravenoasă prin tehnici aseptice și soluția diluată să fie administrată în decurs de 8 ore de la preparare și să fie protejată de lumină. Cantitatea necesară din conținutul flaconului trebuie adăugată la 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Punga trebuie întoarsă ușor pentru a amesteca soluția. Trebuie luate măsuri de asigurarea a sterilității la prepararea soluției și în special în cazul soluțiilor care nu conțin conservanți antimicrobieni.

Nu trebuie adăugate alte medicamente la soluția perfuzabilă MabCampath sau perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă (vezi pct. 4.5).

Trebuie luate măsuri de precauție la prepararea și manipularea soluției de MabCampath. Este recomandată folosirea mănușilor din latex și a ochelarilor de protecție pentru a evita expunerea în cazul spargerii flaconului sau a altor scurgeri accidentale. Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide nu trebuie să manipuleze MabCampath.

Trebuie respectate procedurile adecvate de manipulare și distrugere. Trebuie distruse prin incinerare orice pierderi prin scurgere sau deșeuri.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/193/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 06/07/2001
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 10/07/2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Germania

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va adopta de comun acord cu autoritățile naționale competente detaliile broșurii educaționale.

DAPP se va asigura că toți medicii care prescriu MabCampath au la dispoziție un pachet informativ pentru personalul medical de specialitate, care va conține următoarele:

- Broșura educațională
- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul și informațiile privind etichetarea

Elemente esențiale care urmează a fi incluse în broșura educațională

- Riscul de infecții oportuniste, în special viremia CMV
- Recomandarea de a evita vaccinarea cu vaccinuri vii timp de cel puțin 12 luni după tratamentul cu MabCampath

- Riscul de reacții la perfuzare
 - Necesitatea premedicației
 - Faptul că pe durata administrării trebuie asigurat în caz de nevoie tratamentul pentru reacții de hipersensibilitate, inclusiv măsuri de resuscitare
 - Faptul că riscul de reacții la perfuzare este cel mai mare în prima săptămână de tratament
 - Faptul că dacă reacția este moderată sau severă administrarea trebuie să continue la aceeași valoare a dozei (adică, nu se va recurge la creșterea dozei) până când fiecare doză este bine tolerată
 - Faptul că dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, atunci administrarea MabCampath trebuie reluată prin creșterea gradată a dozei
- **ALTE CONDIȚII**

DAPP va continua să depună anual RPAS-urile, cu excepția cazului în care CHMP a specificat altfel.

Planul de management al riscului

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în versiunea 3.3 a Planului de management al riscului (PMR) prezentată în modulul 1.8.2 al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MabCampath 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Alemtuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține alemtuzumab 10 mg
Fiecare fiolă conține alemtuzumab 30 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente:

Edetat disodic, polisorbit 80, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
3 fiole x 3 ml
30 mg/3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru informații despre perioada de valabilitate a soluției reconstituite.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice pierderi prin scurgere sau materiale reziduale trebuie distruse prin incinerare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/193/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE FIOLĂ
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MabCampath 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Alemtuzumab
Uz intravenos

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

30 mg/3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

MabCampath 30 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Alemtuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml conține alemtuzumab 30 mg
Fiecare flacon conține alemtuzumab 30 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente:

Edetat disodic, polisorbit 80, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
3 flacoane x 1 ml
30 mg/ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALȚĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru informații despre perioada de valabilitate a soluției reconstituite.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice pierderi prin scurgere sau materiale reziduale trebuie distruse prin incinerare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/193/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

MabCampath 30 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Alemtuzumab
Uz intravenos

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

30 mg/ ml

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

MabCampath 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Alemtuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

În acest prospect găsiți:

1. Ce este MabCampath și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați MabCampath
3. Cum se utilizează MabCampath
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MabCampath
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE MABCAMPATH ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică (LLC), cancer al limfocitelor (un tip de celule albe din sânge). Este utilizat la pacienții pentru care asocierile chimioterapice incluzând fludarabină (alte medicamente utilizate în leucemie) nu sunt adecvate.

Substanța activă din MabCampath este alemtuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal sunt proteine care recunosc și se leagă specific de o altă proteină unică, numită antigen, care se găsește pe suprafața anumitor celule din corp. În leucemia limfocitară cronică (LLC) se produc prea multe limfocite anormale. Alemtuzumab se leagă de o glicoproteină (o proteină care este acoperită de molecule de zahăruri) care se găsește pe suprafața limfocitelor. Ca rezultat al acestei legări, limfocitele sunt distruse și acesta ajută la păstrarea controlului în LLC.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI MABCAMPATH

Nu utilizați MabCampath dacă:

- sunteți alergic la alemtuzumab, la proteine de origine similară sau la oricare dintre celelalte componente ale MabCampath (vezi pct. 6 "Informații suplimentare"). Medicul vă va informa în acest sens
- aveți o infecție
- aveți HIV
- aveți o altă afecțiune malignă activă
- sunteți gravidă (vezi și "Sarcina").

Aveți grijă deosebită când utilizați MabCampath:

Când vi se administrează MabCampath **pentru prima dată**, este posibil să prezentați reacții adverse curând după primele perfuzii (vezi pct. 4 "Reacții adverse posibile"). Aceste reacții se vor reduce treptat, pe măsură ce se continuă tratamentul.

De asemenea, vi se pot administra

- **corticosteroizi, antihistaminice sau analgezice** (tratament pentru febră) pentru a ajuta la ameliorarea unora dintre reacțiile adverse.

Doza de MabCampath nu va fi crescută decât după ameliorarea reacțiilor.

Tratamentul cu MabCampath poate reduce rezistența dumneavoastră naturală la infecții

- s-ar putea să vi se administreze **antibiotice** și **antivirale** pentru a vi se oferi protecție suplimentară.

Veți fi examinat pentru simptome de infecție virală cu un anumit tip de virus numit CMV (*citomegalovirus*) în timpul tratamentului dumneavoastră cu MabCampath și timp de cel puțin 2 luni după încetarea tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție dacă

- aveți o **afecțiune cardiacă** sau **dureri în piept** și/sau primiți tratament pentru reducerea **tensiunii arteriale crescute**, deoarece MabCampath poate agrava aceste condiții. Pacienții cu aceste condiții pot avea risc crescut de apariție a infarctului miocardic.
- vi s-au administrat anterior **chimioterapice** sau **medicații generale** care au risc crescut de a provoca afectare cardiacă, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze funcția cardiacă (ECG, frecvență cardiacă, greutate corporală) în timpul tratamentului cu MabCampath.
- aveți și alte reacții adverse, cel mai frecvent tulburări ale sângelui, în urma tratamentului cu MabCampath.
Medicul dumneavoastră va supraveghea cu atenție efectele tratamentului și evoluția dumneavoastră în mod regulat, examinându-vă și prelevând probe de sânge pentru analize.
- aveți peste 65 ani, deoarece este posibil să tolerați mai puțin acest medicament decât alți pacienți.

În timpul administrării perfuziei, puteți avea o **reacție alergică sau de hipersensibilitate** la soluția MabCampath, în special la proteina pe care o conține. Medicul dumneavoastră va trata aceasta reacție, dacă se produce.

Din cauza posibilității unei reacții fatale la **transfuzia** cu oricare produs sangvin după tratamentul cu MabCampath, se recomandă să discutați cu medicul dumneavoastră despre **iradierea produselor sangvine** înainte de administrarea transfuziei. Trebuie să anunțați medicul dacă, după o transfuzie, aveți simptome neobișnuite.

MabCampath nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 17 ani sau pacienților cu tulburări hepatice sau renale.

Utilizarea altor medicamente

Trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, **nu** trebuie să vi se administreze MabCampath în următoarele 3 săptămâni după ce vi s-au administrat orice **alte medicamente împotriva cancerului**.

De asemenea, nu trebuie să fiți vaccinat cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 12 luni după ce ați terminat tratamentul. Informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.

Sarcina

MabCampath nu trebuie administrat femeilor gravide, de aceea dacă:

- sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră;
- sunteți femeie la vârstă fertilă sau bărbat fertil, trebuie să utilizați metode eficace de contracepție înainte de a începe tratamentul, în timpul tratamentului și timp de 6 luni după tratament.

Alăptarea

Trebuie să opriți alăptarea când începeți tratamentul și nu trebuie să începeți să alăptați din nou timp de cel puțin 4 săptămâni după ce ați terminat tratamentul și ați discutat cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii privind efectele MabCampath asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, trebuie să fiți precauți, deoarece a fost raportată apariția confuziei și somnolenței. Trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră.

3. CUM SE UTILIZEAZĂ MABCAMPATH

MabCampath se administrează într-una dintre venele dumneavoastră cu ajutorul dispozitivelor de perfuzare (vezi și “Informații pentru medici și personalul medical”).

De fiecare dată când vi se administrează MabCampath, va dura aproximativ 2 ore pentru ca toată soluția să treacă în sângele dumneavoastră.

Tratamentul cu MabCampath poate continua până la **12 săptămâni**, în funcție de evoluția dumneavoastră.

Pe parcursul primei săptămâni medicul dumneavoastră va crește încet doza de MabCampath pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse și pentru a permite organismului dumneavoastră să tolereze mai bine MabCampath.

Dacă prezentați reacții adverse imediate, dozele inițiale mai mici pot fi repetate până când reacțiile dispar sau se reduc. Medicul vă va supraveghea cu atenție și va decide care sunt cantitățile adecvate de MabCampath de administrat pe întreaga perioadă a tratamentului dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult MabCampath decât este recomandat

Medicul dumneavoastră vă va trata corespunzător, dacă aveți orice reacții adverse.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, MabCampath poate provoca reacții adverse, deși acestea nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente sau vă poate schimba doza pentru a ajuta să reducă unele reacții adverse (vezi pct. 2 „Aveți grijă deosebită”)

Au apărut **reacții adverse grave**, incluzând dificultate în respirație, inflamația plămânilor, scurtare extremă a respirației, leșin, infarct miocardic, număr mic al celulelor roșii din sânge și al trombocitelor din sânge, infecții, sângerări la nivelul creierului (hemoragie intracraniană), finalizate cu deces. Afecțiunile legate de un sistem imun hiperactiv, în care sistemul dumneavoastră imun atacă propriul organism pot duce la scăderea numărului de celule roșii, scăderea numărului de trombocite și/sau scăderea numărului de celule albe, precum și la afecțiuni ale nervilor; acestea pot fi, de asemenea, letale. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse.**

În plus, au fost raportate testări care indică prezența anticorpilor care pot distruge celulele roșii din sânge (testul Coombs).

Reacții adverse foarte frecvente (observate la mai mult de 1 din 10 pacienți tratați în studiile clinice):

De obicei una sau mai multe dintre aceste reacții apar în timpul primei săptămâni după începerea tratamentului.

- febră, tremurături/frisoane, transpirații, greață (stare de rău), vărsături, tensiune arterială scăzută, număr mic de celule albe/roșii din sânge, infecții, inclusiv pneumonie și septicemie, iritare și/sau formare de bășici în cavitatea bucală, număr mic al trombocitelor din sânge, oboseală, erupții pe piele, mâncărime, leziuni roșiatice pe piele, dificultate în respirație, dureri de cap, diaree și pierderea apetitului alimentar.

De regulă, aceste reacții adverse au o intensitate ușoară sau moderată și se diminuează treptat pe parcursul tratamentului.

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți la fiecare 100 pacienți tratați în studiile clinice):

- hipertensiune arterială, frecvență cardiacă crescută sau scăzută, senzație de galop al inimii, spasm vascular
- înroșirea feței, învinețirea pielii
- modificări ale gustului
- diminuarea simțului tactil
- amețală, senzație de rotire, leșin, mișcări de scuturare sau tremurături, stare de neliniște
- inflamarea ochilor (de exemplu conjunctivită)
- senzație de înțepături sau de arsură la nivelul pielii
- tulburare a funcției ficatului, constipație, indigestie, emisie de gaze.
- inflamație, iritație pulmonară și/sau senzație de constricție a plămânilor, a gâtului și/sau sinusurilor, slabă oxigenare a organelor corpului, tuse, tuse cu eliminare de sânge.
- sângerări abdominale anormale (de exemplu: gastrice și intestinale)
- reacții la nivelul locului de injectare, inclusiv înroșire sau umflare, durere, contuzie, inflamare
- stare generală de rău, slăbiciune, durere în diferite părți ale corpului (mușchi, spate, piept, oase, articulații, stomac și intestine)
- scădere în greutate, deshidratare, sete, umflarea membrelor inferioare, senzație de modificare a temperaturii, valori scăzute ale calciului și sodiului în sânge
- simptome asemănătoare gripei
- abcese, erupții sau reacții alergice la nivelul pielii, vezicule la nivelul pielii
- confuzie, anxietate, depresie, somnolență, insomnie.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți la fiecare 1000 de pacienți tratați în studiile clinice):

- tulburări la nivelul măduvei osoase
- tulburări cardiace (stop cardiac, infarct miocardic, congestie cardiacă, creștere anormală a frecvenței cardiace)
- tulburări sanguine (tulburări de coagulare, proteine scăzute, valori scăzute ale potasiului)
- valori mari ale glicemiei, agravarea diabetului zaharat
- sângerare și inflamație a gingiilor, formare de bășici la nivelul limbii, sângerări nazale
- lichid în plămâni, dificultate în respirație, zgomot straniu al respirației, secreții nazale abundente, rezultate anormale la examinarea plămânilor, tulburări la nivelul ganglionilor limfatici
- nervozitate, tulburări de gândire
- umflarea zonei din jurul ochilor
- țârâit în urechi, surditate
- sughiț, eructație
- răgușeală
- tulburări ale funcției renale
- paralizia intestinului subțire
- impotență
- pierderea echilibrului, tonus muscular crescut
- creștere anormală sau alterarea sensibilității la atingere
- parestezie
- durere la urinare, scăderea fluxului urinar, creșterea frecvenței urinării, sânge în urină, incontinență urinară
- sindrom de liză tumorală (o tulburare metabolică, care poate debuta cu dureri în părțile laterale ale abdomenului și sânge în urină).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacții nementionate în acest prospect, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ MABCAMPATH

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza MabCampath după data de expirare (EXP) care este înscrisă pe cutie și pe eticheta fiolei. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

MabCampath trebuie folosit în interval de 8 ore de la diluare. În această perioadă, soluția poate fi păstrată la temperaturi între 15-30°C sau la frigider.

Nu utilizați MabCampath dacă observați semne de particule în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Personalul medical se va ocupa de eliminarea medicamentelor care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține MabCampath

Substanța **activă** este alemtuzumab.

Un ml conține alemtuzumab 10 mg. Fiecare fiolă conține alemtuzumab 30 mg.

Celelalte componente sunt: edetat disodic, polisorbit 80, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată MabCampath și conținutul ambalajului

MabCampath este un concentrat pentru soluție perfuzabilă, care este ambalat în fiole din sticlă.

Fiecare cutie de MabCampath conține 3 fiole.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai Deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

Espania

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Pe parcursul primei săptămâni, se administrează 3 mg MabCampath în Ziua 1, apoi 10 mg în Ziua 2 și apoi 30 mg în Ziua 3, în funcție de tolerabilitate. Se va continua administrarea MabCampath cu 30 mg de 3 ori pe săptămână în zile alternative în fiecare săptămână, până la 12 săptămâni.

Înainte de administrare, conținutul fiolei trebuie inspectat pentru vizualizarea eventualelor particule în suspensie și a modificărilor de culoare. Dacă sunt prezente particule în suspensie sau dacă soluția este colorată, atunci fiola nu trebuie utilizată.

MabCampath nu conține conservanți antimicrobieni, de aceea se recomandă ca MabCampath să fie preparat pentru perfuzie intravenoasă în condiții aseptice, iar soluția diluată pentru perfuzie să fie administrată în decurs de 8 ore de la preparare și să fie protejată de lumină. Cantitatea necesară din fiolă trebuie adăugată, printr-un filtru steril nefibros cu dimensiune de 5 μ m, cu capacitate mică de legare de proteine, în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau de soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Punga trebuie răsturnată ușor pentru amestecarea soluției. Este necesară precauție pentru a se asigura sterilitatea soluției preparate, pentru că aceasta nu conține conservanți antimicrobieni.

Nu trebuie adăugate alte medicamente la soluția perfuzabilă de MabCampath și nici perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă.

Trebuie luate măsuri de precauție la manipularea și prepararea soluției de MabCampath. Se recomandă utilizarea mănușilor din cauciuc și a ochelarilor de protecție pentru a evita expunerea, în cazul spargerii fiolei sau a altor scurgeri accidentale. Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide nu trebuie să manipuleze MabCampath.

Trebuie respectate procedurile adecvate de manipulare și distrugere. Orice pierderi prin scurgere sau material rezidual trebuie distruse prin incinerare.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

MabCampath 30 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Alemtuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului

În acest prospect găsiți:

1. Ce este MabCampath și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați MabCampath
3. Cum să utilizați MabCampath
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează MabCampath
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE MABCAMPATH ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cronică (LLC), cancer al limfocitelor (un tip de celule albe din sânge). Este utilizat la pacienții pentru care asocierile chimioterapice incluzând fludarabină (alte medicamente utilizate în leucemie) nu sunt adecvate.

Substanța activă din MabCampath este alemtuzumab, care este un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de o altă proteină unică, numită antigen, care se găsește pe suprafața anumitor celule din corp. În leucemia limfocitară cronică (LLC) se produc prea multe limfocite anormale. Alemtuzumab se leagă de o glicoproteină (o proteină care este acoperită de molecule de zahăruri) care se găsește pe suprafața limfocitelor. Ca rezultat al acestei legări, limfocitele sunt distruse și acesta ajută la păstrarea controlului în LLC.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI MABCAMPATH

Nu utilizați MabCampath dacă:

- sunteți alergic la alemtuzumab, la proteine de origine similară sau la oricare dintre celelalte componente ale MabCampath (vezi pct. 6 "Informații suplimentare"). Medicul vă va informa în acest sens
- aveți o infecție
- aveți HIV
- aveți o altă afecțiune malignă activă
- sunteți gravidă (vezi și "Sarcina").

Aveți grijă deosebită când utilizați MabCampath:

Când vi se administrează MabCampath **pentru prima dată**, este posibil să prezentați reacții adverse curând după primele perfuzii (vezi pct. 4 "Reacții adverse posibile"). Aceste reacții se vor reduce treptat, pe măsură ce se continuă tratamentul.

De asemenea vi se pot administra

- **corticosteroizi, antihistaminice sau analgezice** (tratament pentru febră) pentru a ajuta la ameliorarea unora dintre reacțiile adverse.

Doza de MabCampath nu va fi crescută decât după ameliorarea reacțiilor.

Tratamentul cu MabCampath poate reduce rezistența dumneavoastră naturală la infecții

- **antibiotice și antivirale** pentru a vi se oferi protecție suplimentară.

Veți fi examinat pentru simptome de infecție virală cu un anumit tip de virus numit *CMV* în timpul tratamentului dumneavoastră cu MabCampath și timp de cel puțin 2 luni după încetarea tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție dacă

- aveți o **afecțiune cardiacă** sau **dureri în piept** și/sau primiți tratament pentru reducerea **tensiunii arteriale crescute**, deoarece MabCampath poate agrava aceste condiții. Pacienții cu aceste condiții pot avea risc crescut de apariție a infarctului miocardic.
- vi s-au administrat anterior **chimioterapice** sau **medicații generale** care au risc crescut de a provoca afectare cardiacă, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze funcția cardiacă (ECG, frecvență cardiacă, greutate corporală) în timpul tratamentului cu MabCampath.
- aveți și alte reacții adverse, cel mai frecvent tulburări ale sângelui în urma tratamentului cu MabCampath. Medicul dumneavoastră va supraveghea cu atenție efectele tratamentului și evoluția dumneavoastră în mod regulat, examinându-vă și prelevând probe de sânge pentru analize.
- aveți peste 65 ani, deoarece este posibil să tolerați mai puțin acest medicament decât alți pacienți.

În timpul administrării perfuziei, puteți avea o **reacție alergică sau de hipersensibilitate** la soluția MabCampath, în special la proteina pe care o conține. Medicul dumneavoastră va trata aceasta reacție, dacă se produce.

Din cauza posibilității unei reacții fatale la **transfuzia** cu oricare produs sangvin după tratamentul cu MabCampath, se recomandă să discutați cu medicul dumneavoastră despre **iradierea produselor sangvine** înainte de administrarea transfuziei. Trebuie să anunțați imediat medicul dacă, după o transfuzie, aveți simptome neobișnuite

MabCampath nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 17 ani sau pacienților cu tulburări hepatice sau renale.

Utilizarea altor medicamente

Trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În special, **nu** trebuie să vi se administreze MabCampath în următoarele 3 săptămâni după ce vi s-au administrat orice **alte medicamente împotriva cancerului**.

De asemenea, nu trebuie să fiți vaccinat cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 12 luni după ce ați terminat tratamentul. Informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra orice vaccin.

Sarcina

MabCampath nu trebuie administrat femeilor gravide, de aceea dacă:

- sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră;
- sunteți femeie la vârstă fertilă sau bărbat fertil, trebuie să utilizați metode eficace de contracepție înainte de a începe tratamentul, în timpul tratamentului și timp de 6 luni după tratament.

Alăptarea

Trebuie să opriți alăptarea când începeți tratamentul și nu trebuie să începeți să alăptați din nou timp de cel puțin 4 săptămâni după ce ați terminat tratamentul și ați discutat cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii privind efectele MabCampath asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, trebuie să fiți precauți, deoarece a fost raportată apariția confuziei și somnolenței. Trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI MABCAMPATH

MabCampath se administrează într-una dintre venele dumneavoastră cu ajutorul dispozitivelor de perfuzare (vezi și „Informații pentru medici și personalul medical”).

De fiecare dată când vi se administrează MabCampath, va dura aproximativ 2 ore pentru ca toată soluția să treacă în sângele dumneavoastră.

Tratamentul cu MabCampath poate continua până la **12 săptămâni**, în funcție de evoluția dumneavoastră.

Pe parcursul primei săptămâni, medicul dumneavoastră va crește încet doza de MabCampath pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse și pentru a permite organismului dumneavoastră să tolereze mai bine MabCampath.

Dacă prezentați reacții adverse imediate, dozele inițiale mai mici pot fi repetate până când reacțiile dispar sau se reduc. Medicul vă va supraveghea cu atenție și va decide care sunt cantitățile adecvate de MabCampath de administrat pe întreaga perioadă a tratamentului dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult MabCampath decât este recomandat

Medicul dumneavoastră vă va trata corespunzător, dacă aveți orice reacții adverse.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, MabCampath poate provoca reacții adverse, deși acestea nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente sau vă poate schimba doza pentru a ajuta să reducă unele reacții adverse (vezi pct. 2 „Aveți grijă deosebită”)

Reacții adverse grave, incluzând dificultate în respirație, inflamația plămânilor, scurtare extremă a respirației, leșin, infarct miocardic, număr mic al celulelor roșii din sânge și al trombocitelor din sânge, infecții, sângerări la nivelul creierului (hemoragie intracraniană), cu sfârșit fatal. Afecțiunile legate de un sistem imun hiperactiv, în care sistemul dvs. imun atacă propriul organism pot duce la scăderea numărului de celule roșii, scăderea numărului de trombocite și/sau scăderea numărului de celule albe, precum și la afecțiuni nervoase; acestea pot fi, de asemenea, fatale. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare din aceste reacții adverse.**

În plus, au fost raportate testări care indică prezența anticorpilor care pot distruge celulele roșii din sânge (testul Coombs).

Reacții adverse foarte frecvente (observate la mai mult de 1 din 10 pacienți tratați în studiile clinice):

De obicei una sau mai multe dintre aceste reacții apar în timpul primei săptămâni după începerea tratamentului.

- febră, tremurături/frisoane, transpirații, greață (stare de rău), vărsături, tensiune arterială scăzută, număr mic de celule albe/roșii din sânge, infecții inclusiv pneumonie și septicemie, iritare și/sau formare de bășici în cavitatea bucală, număr mic al trombocitelor din sânge, oboseală, erupții pe piele, mâncărime, leziuni roșietice pe piele, dificultate în respirație, dureri de cap, diaree și pierderea apetitului alimentar.

De regulă, aceste reacții adverse au o intensitate ușoară sau moderată și se diminuează treptat pe parcursul tratamentului.

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți la fiecare 100 pacienți tratați în studiile clinice):

- hipertensiune arterială, frecvență cardiacă crescută sau scăzută, senzație de galop al inimii, spasm vascular
- înroșirea feței, învinețirea pielii
- modificări ale gustului
- diminuarea simțului tactil
- amețeala, senzație de rotire, leșin, mișcări de scuturare sau tremurături, stare de neliniste
- inflamarea ochilor (de exemplu conjunctivită)
- senzație de înțepături sau de arsură la nivelul pielii
- tulburare a funcției ficatului, constipație, indigestie, emisie de gaze
- inflamație, iritație pulmonară și/sau senzație de constricție a plămânilor, a gâtului și/sau sinusurilor, slabă oxigenare a organelor corpului, tuse, tuse cu eliminare de sânge
- sângerări abdominale anormale (de exemplu: gastrice și intestinale)
- reacții la nivelul locului de injectare, inclusiv înroșire sau umflare, durere, contuzie, inflamare
- stare generală de rău, slăbiciune, durere în diferite părți ale corpului (mușchi, spate, piept, oase, articulații, stomac și intestine)
- scădere în greutate, deshidratare, sete, umflarea membrelor inferioare, senzație de modificare a temperaturii, valori scăzute ale calciului și sodiului în sânge
- simptome asemănătoare gripei
- abcese, erupții sau reacții alergice la nivelul pielii, vezicule la nivelul pielii
- confuzie, anxietate, depresie, somnolență, insomnie.

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 pacienți la fiecare 1000 de pacienți tratați în studiile clinice):

- tulburări la nivelul măduvei osoase
- tulburări cardiace (stop cardiac, infarct miocardic, congestie cardiacă, creștere anormală a frecvenței cardiace)
- tulburări sanguine (tulburări de coagulare, proteine scăzute, valori scăzute ale potasiului)
- valori mari ale glicemiei, agravarea diabetului zaharat
- sângerare și inflamație a gingiilor, formare de bășici la nivelul limbii, sângerări nazale
- lichid în plămâni, dificultate în respirație, zgomot straniu al respirației, nas care curge, rezultate anormale la examinarea plămânilor, tulburări la nivelul ganglionilor limfatici
- nervozitate, tulburări de gândire
- umflarea zonei din jurul ochilor

- țârâit în urechi, surditate
- sughiț, eructație
- răgușeală
- tulburări ale funcției renale
- paralizia intestinului subțire
- impotență
- pierderea echilibrului, tonus muscular crescut
- creștere anormală sau alterarea sensibilității la atingere
- parestezie
- durere la urinare, scăderea fluxului urinar, creșterea frecvenței urinării, sânge în urină, incontinență urinară
- sindrom de liză tumorală (o tulburare metabolică, care poate debuta cu dureri în părțile laterale ale abdomenului și sânge în urină).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacții nemenționate în acest prospect, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ MABCAMPATH

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza MabCampath după data de expirare (EXP) care este înscrisă pe cutie și pe eticheta fiolei. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

MabCampath trebuie folosit în interval de 8 ore de la diluare. În această perioadă, soluția poate fi păstrată la temperaturi între 15-30°C sau la frigider.

Nu utilizați MabCampath dacă observați semne de particule în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Personalul medical se va ocupa de eliminarea medicamentelor care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține MabCampath

Substanța **activă** este alemtuzumab.

Un ml conține alemtuzumab 30 mg. Fiecare fiolă conține alemtuzumab 30 mg.

Celelalte componente sunt: edetat disodic, polisorbit 80, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată MabCampath și conținutul ambalajului

MabCampath este un concentrat pentru soluție perfuzabilă, care este ambalată în fiole din sticlă.

Fiecare cutie de MabCampath conține 3 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai Deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien/ Luxemburg/ Luxembourg

Genzyme Belgium N.V.,
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

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

България

Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

Magyarország

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

Česká Republika/Slovenská Republika/ Slovenija

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

Nederland

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

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

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

Österreich

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

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

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

Ελλάδα/Κύπρος

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

Portugal

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

España

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

România

Genzyme Biopharma SRL
Tel: +40 212 43 42 28

France

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

United Kingdom/Ireland

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Pe parcursul primei săptămâni, se administrează 3 mg MabCampath în Ziua 1, apoi 10 mg în Ziua 2 și apoi 30 mg în Ziua 3, în funcție de tolerabilitate. Se va continua administrarea MabCampath cu 30 mg de 3 ori pe săptămână în zile alternative în fiecare săptămână, până la 12 săptămâni.

Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie inspectat pentru vizualizarea eventualelor particule în suspensie și a modificărilor de culoare. Dacă sunt prezente particule în suspensie sau dacă soluția este colorată, atunci flaconul nu trebuie utilizat.

MabCampath nu conține agenți conservanți antimicrobieni, de aceea se recomandă ca MabCampath să fie preparat pentru perfuzie intravenoasă în condiții aseptice, iar soluția diluată pentru perfuzie să fie administrată în decurs de 8 ore de la preparare și să fie protejată de lumină. Cantitatea necesară din flacon trebuie adăugată, în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% sau de soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Punga trebuie răsturnată ușor pentru amestecarea soluției. Este necesară precauție pentru a se asigura sterilitatea soluției preparate, pentru că aceasta nu conține conservanți antimicrobieni.

Nu trebuie adăugate alte medicamente la soluția perfuzabilă de MabCampath și nici perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă.

Trebuie luate măsuri de precauție la manipularea și prepararea soluției de MabCampath. Se recomandă utilizarea mănușilor din cauciuc și a ochelarilor de protecție pentru a evita expunerea, în cazul spargerii flaconului sau al altor scurgeri accidentale.

Femeile gravide sau care încearcă să rămână gravide nu trebuie să manipuleze MabCampath.

Trebuie respectate procedurile adecvate de manipulare și distrugere. Orice pierderi prin scurgere sau material rezidual trebuie distruse prin incinerare.