

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

MabCampath 10 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg alemtuzumabu.

Každá ampulka obsahuje 30 mg alemtuzumabu.

Alemtuzumab je pomocou genetického inžinierstva pripravená humanizovaná IgG1 kapa monoklonálna protilátka špecifická k 21-28 kD povrchovému glykoproteínu lymfocytových buniek (CD52). Táto protilátka sa vytvára v suspenznej kultúre cicavčích buniek (ovárium čínskeho škrečka) v živnom médiu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný až žltkastý koncentrát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MabCampath je indikovaný na liečbu pacientov s B-bunkovou chronickou lymfocytovou leukémiou (B-CLL), u ktorých nie je vhodná chemoterapia v kombinácii s fludarabínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MabCampath sa má podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej terapie.

Dávkovanie

Ak je každá dávka MabCampathu dobre tolerovaná, má sa počas prvého týždňa liečby dávka postupne zvyšovať: 3 mg na 1. deň, 10 mg na 2. deň a 30 mg na 3. deň. Potom sa podáva odporúčaná dávka 30 mg denne 3 krát týždenne obdeň maximálne po dobu až 12 týždňov.

U väčšiny pacientov sa dávka 30 mg dosiahne za 3-7 dní. Ak sa však objavia akútne mierne až závažné nežiaduce účinky ako je hypotenzia, rigor, horúčka, dýchavičnosť, triaška, vyrážky a bronchospazmus (niektoré z nich môžu byť z dôvodu uvoľnenia cytokínov) pri 3 mg alebo 10 mg dávkových hladinách, majú sa tieto dávky pred pokusom o ďalšie zvyšovanie dávky denne opakovať, až kým nebudú dobre tolerované (pozri časť 4.4).

Stredné trvanie liečby bolo u pacientov liečených v prvej línii 11,7 týždňa a 9 týždňov u predliečených pacientov.

Ak pacient spĺňa všetky laboratórne a klinické kritériá pre úplnú odpoveď, má sa prerušiť podávanie MabCampathu a pacient má byť sledovaný. Ak sa pacientov stav zlepšuje (t.j. dosiahne sa čiastočná odpoveď alebo sa choroba stabilizuje) a potom sa v priebehu 4 alebo viac týždňov dosiahne plató bez ďalšieho zlepšenia, má sa prerušiť podávanie MabCampathu a pacient má byť sledovaný. Ak sa dokáže zhoršovanie choroby, liečba sa má prerušiť.

Súbežná medikácia

Premedikácia

V čase 30-60 minút pred podaním každej infúzie MabCampath v priebehu zvyšovania dávky a následne, keď je to klinicky indikované, majú byť pacienti premedikovaní perorálnymi alebo intravenóznymi steroidmi, vhodným antihistaminikom a analgetikom (pozri časť 4.4).

Profylaktické antibiotiká

V priebehu a po skončení terapie sa všetkým pacientom majú rutinne podávať antibiotiká a antivirotiká (pozri časť 4.4).

Usmernenia k úprave dávok

Nie sú odporúčané žiadne zmeny dávky pri závažnej lymfopénii dané mechanizmom účinku MabCampathu.

V prípade závažnej infekcie alebo ťažkej hematologickej toxicity sa má podávanie MabCampathu prerušiť, až kým sa tento stav nezvládne. Prerušenie liečby sa odporúča u pacientov, ktorým klesne počet krvných doštičiek na $< 25\,000/\mu\text{l}$ alebo celkový počet neutrofilov (ANC) na $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath možno znova podávať po zvládnutí infekcie alebo toxicity. Podávanie lieku MabCampath sa má trvalo ukončiť, ak sa objaví autoimunitná anémia alebo autoimunitná trombocytopénia. Nasledovná tabuľka uvádza odporúčaný postup na úpravu dávky v prípade, že sa v priebehu terapie objaví hematologická toxicita:

<u>Hematologické hodnoty</u>	<u>Úprava dávky*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ a/alebo kryné doštičky $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pre prvý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 30 mg, keď je ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Pre druhý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 10 mg, keď je ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Pre tretí výskyt	Ukončiť liečbu MabCampathom.
$\geq 50\%$ pokles oproti pôvodnej hodnote pred liečbou u pacientov začínajúcich liečbu s pôvodnou hodnotou ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ a/alebo s pôvodnou hodnotou počtu krvných doštičiek $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pre prvý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 30 mg po návrate na pôvodnú hodnotu (y).
Pre druhý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 10 mg po návrate na pôvodnú hodnotu (y).
Pre tretí výskyt	Ukončiť liečbu MabCampathom.

* Ak je oneskorenie medzi dávkami ≥ 7 dní, začať liečbu MabCampathom s 3 mg a zvyšovať na 10 mg a potom na 30 mg, ak je dávka tolerovaná

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (nad 65 rokov)

Odporúčania sú také, ako je uvedené vyššie pre dospelých. Pacienti majú byť pozorne sledovaní (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek alebo pečene

Nevykonalí sa žiadne štúdie.

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť MabCampathu u detí vo veku do 17 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podania

Roztok MabCampathu sa má pripraviť podľa pokynov uvedených v časti 6.6. Všetky dávky sa majú podávať intravenóznou infúziou v trvaní približne 2 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na alemtuzumab, na myšacie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- Aktívne systémové infekcie
- HIV
- Ďalšie aktívne malignity
- Gravidita.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V priebehu prvého zvyšovania dávok sa môžu vyskytnúť akútne nežiaduce účinky, z ktorých niektoré môžu byť z dôvodu uvoľnenia cytokínov, ako je hypotenzia, triaška/zimnica, horúčka, dýchavičnosť a vyrážky. Medzi ďalšie reakcie patrí nauzea, urtikária, vracanie, únava, dyspnoe, bolesť hlavy, pruritus, hnačka a bronchospasmus. Frekvencia nežiaducich infúzných reakcií u pacientov liečených MabCampathom v prvej línii ako aj predliečených bola najvyššia v prvom týždni liečby a klesala v druhom alebo treťom týždni liečby.

Ak sú tieto účinky stredne ťažké až ťažké, podávaná dávka má zostať pred každým zvýšením dávky spolu s vhodnou premedikáciou na tej istej úrovni až kým nie je každá dávka dobre tolerovaná. Ak je liečba prerušená na viac ako 7 dní, podávanie MabCampathu sa má obnoviť s postupným zvyšovaním dávky.

U pacientov liečených MabCampathom sa vyskytla prechodná hypotenzia. Pozornosť sa má venovať liečeným pacientom s ischemickou chorobou srdca, anginou a/alebo pacientom dostávajúcim antihypertenzívne lieky. V súvislosti s podávaním infúzie MabCampathu týmto pacientom sa pozoroval infarkt myokardu a zastavenie srdca.

U pacientov, ktorým boli podávané potenciálne kardiotoxické látky, je potrebné zhodnotiť a priebežne monitorovať srdcové funkcie (napr. echokardiografia, srdcová frekvencia, telesná hmotnosť).

Odporúča sa premedikovať týchto pacientov perorálnymi alebo intravenóznymi steroidmi 30-60 minút pred každou infúziou v priebehu zvyšovania dávky a keď je to klinicky indikované. Ak je to vhodné, môže sa podávanie steroidov po dosiahnutí zvýšenia dávky ukončiť. Navyše sa môže podať perorálne antihistaminikum, napr. 50 mg difenhydramínu a analgetikum, napr. 500 mg paracetamolu. V prípade pretrvávania akútnej infúznej reakcie sa doba infúzie môže predĺžiť až na 8 hodín od času rekonštitúcie MabCampathu na infúzny roztok.

Nevyhnutne sa dostaví výrazná deplécia lymfocytov ako očakávaný farmakologický účinok MabCampathu, ktorá môže byť predĺžená. V priebehu 8-12 týždňa liečby začínajú počty CD4 a CD8 T-buniek stúpať a pokračujú v obnove niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov, ktorí dostali liečbu MabCampathom v prvej línii, sa obnovenie počtu CD4+ na ≥ 200 buniek/ μ l pozorovalo 6 mesiacov po liečbe. Avšak 2 mesiace po liečbe bol medián 183 buniek/ μ l. U predliečených pacientov, ktorí dostali MabCampath je stredný čas dosiahnutia hladiny 200 buniek/ μ l 2 mesiace od

poslednej infúzie MabCampathu, ale priblíženie sa hladinám pred liečbou môže trvať viac ako 12 mesiacov. To môže pacientov predisponovať na oportúnne infekcie. Preto sa dôrazne odporúča začať počas liečby MabCampathom a 2 mesiace po jej ukončení antiinfekčnú profylaxiu (napr. trimetoprim/sulfametoxazol 1 tabletu dvakrát denne, 3- krát týždenne alebo s inou profylaxiou proti pneumónii vyvolanej *Pneumocystis jiroveci* (PCP) a účinné perorálne antiherpetické liečivo akým je famciklovir, 250 mg dvakrát denne) alebo pokiaľ počet CD4+ nedosiahne 200 buniek/ μ l alebo viac, podľa toho, čo nastane neskôr.

Potenciál zvýšeného rizika komplikácií súvisiacich s infekciami môže nastať po liečbe viacerými chemoterapeutikami alebo biologickými liekmi.

Z dôvodu potenciálu na s transfúziou spojenú reakciu štepu voči hostiteľovi (TAGVHD - Transfusion Associated Graft Versus Host Disease) sa odporúča, aby pacienti liečení MabCampathom dostávali ožiarené prípravky z krvi.

Asymptomatická laboratórne pozitívna cytomegalovírusová (CMV) virémia nemusí byť nutne považovaná za vážnu infekciu vyžadujúcu prerušenie liečby. Pri symptomatickej CMV infekcii je potrebné počas liečby MabCampathom a v priebehu minimálne 2 mesiacov po ukončení liečby pokračovať v klinickom posudzovaní.

V 5-8. týždni od začiatku liečby sa veľmi často vyskytuje prechodná neutropénia 3. alebo 4. stupňa. Počas prvých 2 týždňov liečby sa veľmi často objavuje prechodná trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa, ktorá sa potom u väčšiny pacientov začína upravovať. Preto je indikované hematologické monitorovanie pacientov. Ak sa vyvinie ťažká hematologická toxicita, liečba MabCampathom sa má prerušiť, pokiaľ sa stav neupraví. Po zvládnutí hematologickej toxicity sa môže liečba znovu obnoviť (pozri časť 4.2). Podávanie lieku MabCampath sa má trvalo ukončiť, ak sa objaví autoimunitná anémia alebo autoimunitná trombocytopénia.

Počas liečby MabCampathom sa má v pravidelných intervaloch zisťovať celkový krvný obraz a počet krvných doštičiek a častejšie u pacientov, u ktorých sa vyvinula cytopénia.

Neplánuje sa, aby sa pravidelný a systematický monitoring expresie CD52 vykonával v rámci rutínnej klinickej praxe. Ak sa však uvažuje o opätovnej liečbe, môže byť overenie expresie CD52 vhodné. Podľa údajov získaných od pacientov liečených MabCampathom v prvej línii sa v čase zhoršenia ochorenia alebo úmrtia strata expresie CD52 nepozorovala.

Pacienti môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti na MabCampath a myšacie alebo chimérické monoklonálne protilátky.

Je potrebné zabezpečiť liečivé prípravky na liečbu reakcií z precitlivenosti a vybavenie na poskytovanie intenzívnej starostlivosti v prípade, že pri podávaní príde k vzniku reakcií (pozri časť 4.2).

V priebehu liečby MabCampathom a 6 mesiacov po jej skončení majú muži a ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.6. a 5.3).

Neboli vykonané žiadne cielene zamerané štúdie na účinok veku na použitie MabCampathu a jeho toxicitu. Starší pacienti (nad 65 rokov) vo všeobecnosti tolerujú cytotoxickú liečbu horšie než mladší jedinci. Keďže sa CLL v tejto vyššej vekovej skupine vyskytuje často, majú byť takíto pacienti pozorne sledovaní (pozri časť 4.2). V štúdiách zahrňujúcich pacientov liečených v prvej línii a predliečených pacientov sa nepozorovali žiadne podstatné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti na vek; avšak veľkosti databáz sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hoci neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s MabCampathom, nie sú známe žiadne klinicky významné interakcie MabCampathu s inými liekmi. Keďže MabCampath je rekombinantný

humanizovaný proteín, lieková interakcia sprostredkovaná cytochrómom P450 sa nepredpokladá. Aj tak sa však neodporúča podávať MabCampath v rozmedzí 3 týždňov po liečbe inými chemoterapeutickými látkami

Aj keď neboli vykonané štúdie, neodporúča sa aby pacienti dostali živé vírusové vakcíny minimálne 12 mesiacov po liečbe MabCampathom. Schopnosť primárnej alebo anamnestickkej humorálnej odpovede na akúkoľvek vakcínu sa neštudovala.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

MabCampath je počas gravidity kontraindikovaný. O ľudskom IgG je známe, že prechádza cez placentárnu bariéru; rovnako aj MabCampath môže prejsť cez placentárnu bariéru a tak potenciálne zapríčiniť bunkovú depléciu fetálnych B a T lymfocytov. Reprodukčné štúdie na zvieratách s MabCampathom sa nevykonali. Nie je známe, či môže MabCampath spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podá gravidnej žene.

V priebehu liečby a 6 mesiacov po skončení terapie MabCampathom majú muži a ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 5.3).

Laktácia

Nie je známe, či sa MabCampath vylučuje do materského mlieka. V priebehu liečby MabCampathom a najmenej 4 týždne po jej ukončení sa má dojčenie prerušiť, ak je liečba nutná.

Fertilita

Neexistujú žiadne určujúce štúdie MabCampathu, ktoré by hodnotili jeho vplyv na fertilitu. Nie je známe, či MabCampath môže ovplyvniť ľudskú reprodukčnú kapacitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebná opatrnosť, keďže bola hlásená zmätenosť a somnolencia.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľky uvedené nižšie udávajú nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie vychádzajú z údajov klinických skúšaní.

Na opis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov sa používa najvhodnejší termín podľa MedDRA.

Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Z dôvodu veľkosti sledovanej skupiny, $n=147$ pre pacientov v prvej línii a $n=149$ pre predliečených pacientov, nie sú známe udalosti s menšou frekvenciou výskytu.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri MabCampathe sú: reakcie na infúziu (horúčka, triaška, hypotenzia, urtikária, nevoľnosť, vyrážka, tachykardia, dyspnoe), cytopénie (neutropénia, lymfopénia, trombocytopénia, anémia), infekcie (cytomegalovírusová virémia, cytomegalovírusová infekcia, iné infekcie), gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha) a neurologické príznaky (nespavosť, anxieta). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú cytopénie, infúzne reakcie a imunosupresia / infekcie.)

Nežiaduce účinky u pacientov liečených v prvej línii

Údaje o bezpečnosti u pacientov s B-CLL liečených v prvej línii vychádzajú z nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u 147 pacientov zahrnutých v randomizovanej kontrolovanej štúdii, v ktorej bol podávaný samotný MabCampath v dávke 30 mg intravenózne tri krát týždenne počas 12 týždňov, vrátane obdobia zvyšovania dávky. Približne 97 % pacientov v prvej línii pociťovalo nežiaduce reakcie; najčastejšie hlásené reakcie sa u pacientov v prvej línii zvyčajne vyskytujú v priebehu prvého týždňa liečby.

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky, pozorované počas liečby alebo v priebehu 30 dní po ukončení liečby MabCampathom, uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Cytomegalovírusová virémia Cytomegalovírusová infekcia	Pneumónia Bronchitída Faryngitída Orálna kandidóza	Sepsa Stafylokoková bakterémia Tuberkulóza Bronchopneumónia Herpes ophthalmicus Betahemolytická streptokoková infekcia Kandidóza Genitálna kandidóza Infekcia močových ciest Cystitída Vyrážka na tele Nazofaryngitída Rinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému		Febrilná neutropénia Neutropénia Leukopénia Trombocytopénia Anémia	Agranulocytóza Lymfopénia Lymfadenopatia Epistaxa
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy		Zníženie hmotnosti	Syndróm z rozpadu nádoru Hyperglykémia Pokles koncentrácie celkových proteínov Anorexia
Psychické poruchy		Anxieta	
Poruchy nervového systému		Synkopa Závrat Tremor Parestézia Hypoestézia Bolesť hlavy	Vertigo
Poruchy oka			Konjunktivitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Cyanóza Bradykardia Tachykardia Sínusová tachykardia	Zastavenie srdca Infarkt myokardu Angina pectoris Fibrilácia predsiení Supraventrikulárna arytmia Sínusová bradykardia Supraventrikulárna extrasystola
Poruchy ciev	Hypotenzia	Hypertenzia	Ortostatická hypotenzia Návaly horúčavy Sčervenanie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus Dyspnoe	Hypoxia Pleurálny výpotok Dysfónia Rinorea
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Vracanie Bolesť brucha	Ileus Ťažkosti v ústach Žalúdočná nevoľnosť Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária Vyrážka	Alergická dermatitída Pruritus Hyperhidróza Erytém	Svrbiaca vyrážka Makulárna vyrážka Erymatózna vyrážka Dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia Muskuloskeletárna bolesť Bolesť chrbta	Bolesť kostí Artralgia Muskuloskeletárna bolesť hrudníka Svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest			Pokles tvorby moču Dyzúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka Triaška	Únava Asténia	Zápal slizníc Erytém v mieste infúzie Lokalizovaný edém Edém v mieste infúzie Nevoľnosť

Hlásili sa akútne reakcie na infúziu vrátane horúčky, triašky, nauzey, vracania, hypotenzie, únavy, vyrážok, urtikárie, dyspnoe, bolesti hlavy, pruritu a hnačky. Väčšina týchto reakcií bola miernej až strednej závažnosti. Akútne reakcie na infúziu sa zvyčajne vyskytujú v prvom týždni liečby a potom sa ich výskyt výrazne znižuje. Reakcie na infúziu 3. alebo 4. stupňa sú menej časté po prvom týždni liečby.

Nežiaduce účinky u predliečených pacientov.

Údaje o bezpečnosti u predtým liečených pacientov s B-CLL sú získané zo štúdií MabCampathu s jedným ramenom, zahŕňujúcich 149 pacientov (Štúdie 1, 2 a 3). U viac ako 80 % predliečených pacientov možno očakávať nežiaduce reakcie; najčastejšie hlásené reakcie sa zvyčajne vyskytujú v priebehu prvého týždňa liečby.

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Sepsa Pneumónia Herpes simplex	Cytomegalovírusová infekcia Infekcia Pneumocystis jiroveci Pneumonitída Mykotická infekcia Kandidóza Herpes zoster Absces Infekcie močových ciest Sinusitída Bronchitída Infekcie horných dýchacích ciest Faryngitída Infekcia	Bakteriálna infekcia Vírusová infekcia Mykotická dermatitída Laryngitída Rinitída Onychomykóza
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Poruchy podobné lymfómu
Poruchy krvi a lymfatického systému	Granulocytopénia Trombocytopénia Anémia	Febrilná neutropénia Pancytopenia Leukopénia Lymfopénia Purpura	Aplázia kostnej drene Diseminovaná intravaskulárna koagulácia Hemolytická anémia Zníženie haptoglobínu Depresia kostnej drene Epistaxa Krvácanie z ďasien Abnormálne hematologické hodnoty
Poruchy imunitného systému			Alergické reakcie Závažné anafylaktické reakcie a iné reakcie z precitlivenosti
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Hyponatriémia Hypokalcémia Zníženie hmotnosti Dehydratácia	Hypokaliémia Zhoršenie diabetes mellitus
Psychické poruchy		Zmätenosť Anxieta Depresia Somnolencia Nespavosť	Depersonalizácia Poruchy osobnosti Nenormálne myslenie Impotencia Nervozita

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Vertigo Závrat Tremor Parestézia Hypoestézia Hyperkinéza Strata chuti	Synkopa Abnormálna chôdza Dystónia Hyperestézia Neuropatia Poruchy chuti
Poruchy oka		Konjunktivitída	Endoftalmitída
Poruchy ucha a labyrintu			Hluchota Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácia Tachykardia	Zastavenie srdca Infarkt myokardu Predsieňová fibrilácia Supraventrikulárna tachykardia Arytmia Bradykardia Abnormálne EKG
Poruchy ciev	Hypotenzia	Hypertenzia Vazospazmus Sčervenanie	Periférna ischémia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Hypoxia Hemoptýza Bronchospazmus Kašeľ	Stridor Zovretie hrdla Pľúcna infiltrácia Pleurálny výpotok Oslabenie dýchacích šelestov račné poruchy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Nauzea Hnačka	Gastrointestinálne krvácanie Ulcerózna stomatitída Stomatitída Bolesť brucha Dyspepsia Zápcha Flatulencia	Gastroenteritída Ulcerácie jazyka Gingivitída Čkanie Eruktácia Suchosť v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest		Poruchy funkcie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus Urtikária Vyrážka Hyperhidróza	Bulózne erupcie Erytematózne vyrážky	Makulo-papulózne vyrážky Kožné poruchy

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Myalgia Bolesti kostí Bolesti chrbta	Bolesti nôh Hypertónia
Poruchy obličiek a močových ciest			Hematúria Urinárna inkontinencia Zmenšenie prúdu moču Polyúria Poruchy funkcie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Triaška Horúčka Únava	Bolesť na hrudi Príznaky podobné chripke Zápaly slizníc Edém úst Edém Asténia Nevôľnosť Pocity zmeny teploty Reakcie v mieste infúzie Bolesť	Pľúcny edém Periférny edém Periorbitálny edém Ulcerácia slizníc Modrina v mieste infúzie Dermatitída v mieste infúzie Bolesť v mieste infúzie

Nežiaduce účinky, pozorované počas sledovania lieku po uvedení na trh

Infúzne reakcie: pozorovali sa závažné, niekedy fatálne reakcie, vrátane bronchospazmu, hypoxie, synkopy, pľúcnych infiltrátov, syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), zastavenia dýchania, infarktu myokardu, arytmií, akútnej nedostatočnosti srdca a zastavenia srdca. Po podaní MabCampathu sa hlásili závažné anafylaktické reakcie a iné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaktického šoku a angioedému. Tieto príznaky sa môžu zmierniť alebo odstrániť použitím premedikácie a postupného zvyšovania dávky (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy: počas sledovania lieku po uvedení na trh sa vyskytli ďalšie závažné a niekedy fatálne vírusové (napr. adenovírus, parainfluenza, hepatitída B, zhoršujúca sa multifokálna leukoencefalopatia (PML)), bakteriálne (vrátane tuberkulózy a atypických mykobakterií, nokardií), protozoálne infekcie (napr. toxoplasma gondii) a mykotické infekcie (napr. rinocerebrálna mukormykóza) vrátane reaktivácie latentných infekcií. Zdá sa, že odporúčená antiinfekčná profylaktická liečba je pri znižovaní rizika infekcií PCP a herpes zoster účinná (pozri časť 4.4).

Hlásilo sa s EBV súvisiace lymfoproliferatívne ochorenie, v niektorých prípadoch fatálne.

Poruchy krvi a lymfatického systému: hlásili sa ťažké krvácavé reakcie.

Poruchy imunitného systému: hlásil sa závažný a niekedy fatálny autoimúnny fenomén, vrátane autoimúnnej hemolytickej anémie, autoimúnnej trombocytopenie, aplastickej anémie, Guillainov-Barrého syndrómu a jeho chronickej formy, chronickej zápalovej demyelinizujúcej polyradikuloneuropatie. Pozoroval sa tiež pozitívny Coombsov test. Hlásila sa taktiež fatálna s transfúziou spojená reakcia štetu voči hostiteľovi (TAGVHD).

Poruchy metabolizmu a výživy: hlásil sa syndróm z rozpadu nádoru so smrteľnými následkami.

Poruchy nervového systému: u pacientov s trombocytopéniou sa vyskytlo fatálne intrakraniálne krvácanie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: u pacientov liečených v minulosti potenciálne kardiotoxickými látkami bolo hlásené kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia a znížená ejekčná frakcia.

4.9 Predávkovanie

Pacienti dostávali opakované jednorazové dávky až do 240 mg MabCampathu. Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa ako horúčka, hypotenzia a anémia, môže byť u týchto pacientov vyšší. Na MabCampath nie je známe žiadne špecifické antidotum. Liečba spočíva v prerušení podávania MabCampathu a v podpornej terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC04.

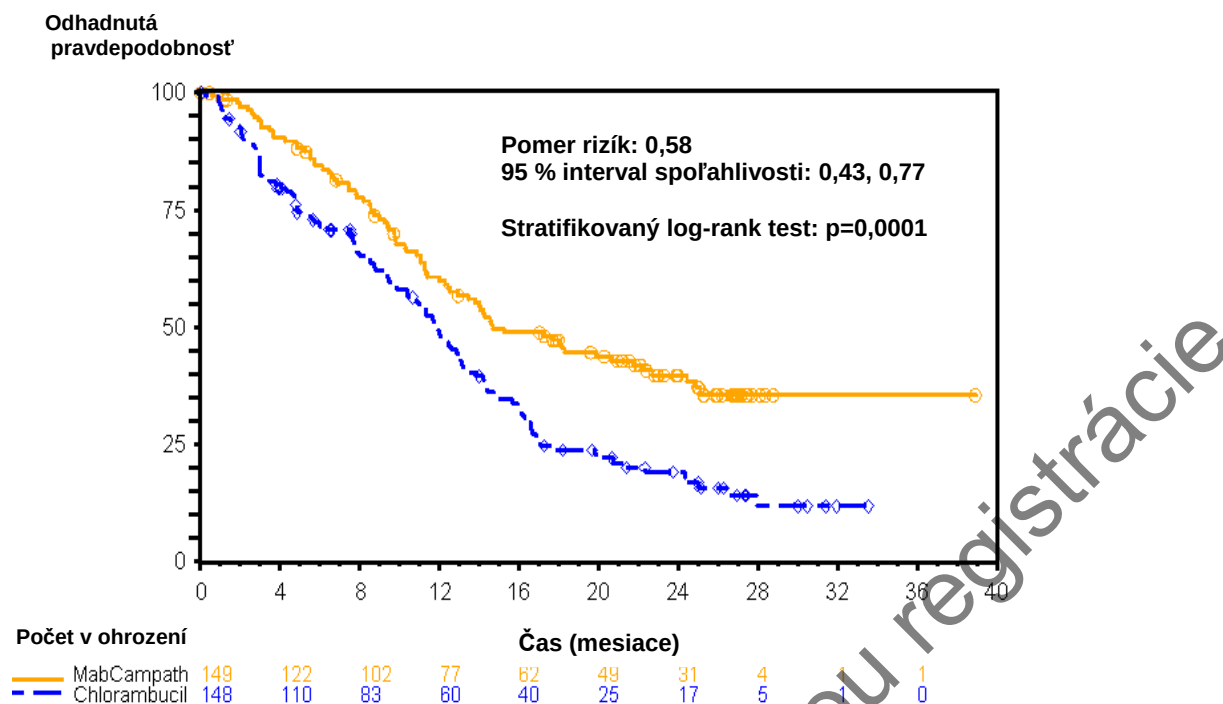
Alemtuzumab je pomocou genetického inžinierstva pripravená humanizovaná IgG1 kappa monoklonálna protilátka špecifická k 21-28 kD povrchovému glykoproteínu lymfocytových buniek (CD52), ktorý je primárne exprimovaný na povrchu normálnych a maligných periférnych B a T lymfocytových buniek. Alemtuzumab bol vyrobený inzerciou šiestich komplementaritu určujúcich úsekov z IgG2a potkaních monoklonálnych protilátok do molekuly ľudského imunoglobínu IgG1.

Alemtuzumab spôsobuje lýzu lymfocytov tým, že sa naviaže na CD52, vysoko exprimovaný nemodulujúci antigén, ktorý je prítomný na povrchu v podstate všetkých B a T lymfocytov, ako aj monocytov, tymocytov a makrofágov. Protilátka spúšťa lýzu lymfocytu cestou fixácie komplementu a bunkou vyvolanej cytotoxicity, ktorá je závislá od protilátky. Antigén bol nájdený v malom percentuálnom podiele (< 5 %) granulocytov ale nie na erytrocytoch alebo krvných doštičkách. Nezdá sa, že by alemtuzumab poškodzoval hematopoetické kmeňové bunky alebo materské bunky.

Pacienti s B-CLL liečení v prvej línii

Bezpečnosť a účinnosť MabCampathu bola vyhodnotená v nezaslepenom, randomizovanom komparatívnom skúšaní vo fáze 3, zahrňujúcom v prvej línii liečených (nepredliečených) pacientov s B-CLL v štádiu Rai I-IV vyžadujúcich liečbu (Štúdia 4). Na základe merania primárneho koncového ukazovateľa prežívania bez zhoršovania (PFS) sa preukázala superiorita MabCampathu oproti chlorambucilu (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Prežívanie bez zhoršovania v štúdiu s pacientami v prvej línii (podľa liečenej skupiny)



Medzi sekundárne ciele patrí výskyt úplnej odpovede (CR) a celkovej odpovede (CR alebo čiastočná odpoveď) s použitím 1996 NCIWG kritérií, trvanie odpovede, čas do alternatívnej liečby a bezpečnosť dvoch ramien liečby.

Prehľad populácie pacientov v prvej línii a výsledky

	Nezávislé zhodnotenie podielu odpovedí a trvania		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P hodnota
Medián veku (roky)	59	60	Neaplikovateľné
Ochorenie v štádiu Rai III/IV	33,6 %	33,1 %	Neaplikovateľné
Celkový podiel odpovedí	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Úplná odpoveď	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
Negatívny MRD****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Čiastočná odpoveď	59,1 %	53,4 %	Neaplikovateľné
Trvanie odpovede**, CR alebo PR (mesiace)	N=124 16,2	N=82 12,7	Neaplikovateľné
K-M medián (95 % interval spoľahlivosti)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Čas do alternatívnej liečby (mesiace)	23,3	14,7	0,0001***
K-M medián (95 % interval spoľahlivosti)	(20,7, 31,0)	(12,6, 16,8)	

* Pearson chi-square test alebo Exact test

** Trvanie najlepšej odpovede

*** log-rank test stratifikovaný podľa skupiny Rai (štádium I-II vs. III-IV)

**** podľa 4-farebnej prietokovej analýzy

Cytogenetická analýza u pacientov s B-CLL liečených v prvej línii:

Stále častejšie je využívaný cytogenetický profil B-CLL, pretože poskytuje dôležité prognostické informácie a môže predpovedať odpoveď na určité liečby. Z pacientov liečených v prvej línii, u ktorých boli v Štúdiu 4 (n=282) dostupné pôvodné cytogenetické údaje (FISH) pred liečbou, sa chromozómové aberácie zistili u 82 %, zatiaľ čo normálny karyotyp sa zistil u 18 %. Chromozómové aberácie boli roztriedené podľa Döhnerovho hierarchického modelu. U pacientov liečených v prvej línii MabCampathom alebo chlorambucilom, bolo 21 pacientov s deléciou 17p, 54 pacientov s deléciou 11q, 34 pacientov s trizómiou 12, 51 pacientov s normálnym karyotypom a 67 pacientov výhradne s deléciou 13q.

ORR bol lepší u pacientov s akoukoľvek deléciou 11q (87 % v 29 %; $p < 0,0001$) alebo výhradne s deléciou 13q (91 % v 62 %; $p = 0,0087$) liečených MabCampathom v porovnaní s chlorambucilom. Trend k zlepšeniu ORR sa pozoroval u pacientov liečených MabCampathom s deléciou 17p (64 % v 20 %; $p = 0,0805$). Úplná remisia bola taktiež lepšia u pacientov liečených MabCampathom výhradne s deléciou 13q (27 % v 0 %; $p = 0,0009$). Medián PFS bol lepší u pacientov liečených MabCampathom výhradne s deléciou 13q (24,4 v 13,0 mesiacov; $p = 0,0170$ stratifikovaná podľa štádia Rai). Trend k zlepšeniu PFS sa pozoroval u pacientov s deléciou 17p, trizómiou 12 a normálnym karyotypom, ktorý nebol signifikantný z dôvodu nízkeho počtu vzoriek.

Vyhodnotenie CMV použitím PCR:

V randomizovanom kontrolovanom skúšaní s pacientmi liečenými v prvej línii (Štúdia 4) sa pacienti v ramene s MabCampathom testovali týždenne na CMV použitím analýzy PCR (polymerázovej reťazovej reakcie) od začatia až po ukončenie liečby a každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov po ukončení liečby. V tejto štúdii bola asymptomatická pozitívna analýza PCR len na CMV hlásená u 77/147 (52,4 %) pacientov liečených MabCampathom; symptomatická CMV infekcia bola hlásená menej často u 23/147 pacientov liečených MabCampathom (16 %). V ramene s MabCampathom dostalo 36/77 (46,8 %) pacientov s asymptomatickou PCR pozitívnu na CMV protívirusovú liečbu a u 47/77 (61 %) pacientov sa liečba MabCampathom prerušila. Prítomnosť asymptomatickej PCR pozitívnej CMV alebo symptomatickej PCR pozitívnej CMV infekcie počas liečby MabCampathom nemala merateľný dopad na prežitie bez zhoršenia (PFS).

Predliečení pacienti s B-CLL:

Stanovenie účinnosti MabCampathu je založené na celkovom podiele odpovedí a prežívania. V nasledujúcej tabuľke sú sumarizované údaje dostupné z troch nekontrolovaných B-CLL štúdií:

Parametre účinnosti	Štúdia 1	Štúdia 2	Štúdia 3
Počet pacientov	93	32	24
Diagnostická skupina	Pac. s B-CLL ktorí dostali alkylačnú látku a fludarabín bol neúčinný	Pac. s B-CLL ktorí nereagovali alebo mali relaps po liečbe konvenčnou chemoterapiou	Pac. s B-CLL (plus PLL), ktorí nereagovali alebo mali relaps po liečbe fludarabínom
Priemerný vek (roky)	66	57	62
Charakteristika ochorenia (%)			
Štádium Rai III/IV	76	72	71
B symptómy	42	31	21
Predchádzajúca liečba (%):			
Alkylačné látky	100	100	92
Fludarabín	100	34	100
Počet predošlých režimov (rozsah)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Začiatkový dávkovací režim	Postupné zvyšovanie z 3 na 10 na 30 mg	Postupné zvyšovanie z 10 na 30 mg	Postupné zvyšovanie z 10 na 30 mg
Konečný dávkovací režim	30 mg i.v. 3 x týždenne	30 mg i.v. 3 x týždenne	30 mg i.v. 3 x týždenne
Celkový podiel odpovedí (%)	33	21	29
(95 % interval spoľahlivosti)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Úplná odpoveď	2	0	0
Čiastočná odpoveď	31	21	29
Priemerné trvanie odpovede (mesiace)	7	7	11
(95 % interval spoľahlivosti)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
(Priemerný čas do odpovede (mesiace)	2	4	4
(95 % interval spoľahlivosti)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Prežívanie bez zhoršenia (mesiace)	4	5	7
(95 % interval spoľahlivosti)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Prežívanie (mesiace):			
(95 % interval spoľahlivosti)			
Všetci pacienti	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pacienti s odpoveďou	33 (26-NS)	44 (28-NS)	36 (19-NS)

NS = nedosiahlo sa

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika bola charakterizovaná u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou B-bunkového typu (B-CLL), u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba purínovými analógmi, a ktorí ešte nikdy MabCampath nedostali. MabCampath sa podával až 12 týždňov ako 2-hodinová intravenózna infúzia odporúčenou dávkovacou schémou, ktorá začínala s 3 mg a zvýšila sa na 30 mg 3 -krát týždenne. Farmakokinetika MabCampathu sa správa podľa 2-kompartimentového modelu a vykazuje nelineárnu eliminačnú kinetiku. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave bol po poslednej 30 mg dávke 0,15 l/kg (rozmedzie 0,1-0,4 l/kg), čo naznačuje prednostnú distribúciu do kompartmentov extracelulárnej tekutiny a plazmy. Po opakovanom podaní systémový klírens poklesol vzhľadom na pokles klírensu sprostredkovaného receptormi (t.j. strata periférnych receptorov CD52). Po opakovanom podaní a následnej akumulácii koncentrácie v plazme sa rýchlosť eliminácie približuje kinetike nultého poriadku. Ako taký, bol polčas po prvej 30 mg dávke 8 hodín (rozsah 2-32 hodín) a po poslednej 30 mg dávke bol 6 dní (rozsah 1-14 dní). Rovnovážne koncentrácie sa dosiahli po asi 6 týždňoch dávkovania. Nepozoroval sa žiadny zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužom a ženou ani zjavný vplyv veku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické hodnotenie alemtuzumabu na zvieratách sa obmedzilo na opice cynomolgus vzhľadom na nedostatočnú expresiu antigénu CD52 u neprimátových druhov.

Najčastejším sprievodným účinkom liečby u tohto druhu bola lymfocytopenia. V štúdiách po opakovanom podávaní sa pozoroval mierny kumulatívny účinok na stupeň lymfocytovej deplécie v porovnaní so štúdiami po jednorazovom podaní. Deplécia lymfocytov bola po prerušení podávania rýchlo reverzibilná. Reverzibilná neutropénia sa pozorovala po dennom podávaní intravenózne alebo subkutánnej dávky počas 30 dní, ale nie po jednorazovej dávke alebo denných dávkach počas 14 dní. Výsledky histopatologického vyšetrenia vzoriek kostnej drene neukázali žiadne významné zmeny, ktoré by sa dali pripísať liečbe. Jednorazové intravenózne dávky 10 a 30 mg/kg vyvolali strednú až ťažkú hypotenziu závislú od dávky, spojenú s miernou tachykardiou.

Pozorovala sa väzba Fab MabCampathu v lymfatickom tkanive a mononukleárnom fagocytovej systéme. Signifikantná Fab väzba sa tiež pozorovala v mužskom reprodukčnom trakte (epididymis, spermie, semenné mechúriky) a v koži.

Žiadne ďalšie nálezy v priebehu spomínaných štúdií toxicity neposkytli informáciu so signifikantným významom pre klinické použitie.

Nevykonal sa krátkodobé ani dlhodobé štúdie s MabCampathom na zvieratách za účelom stanovenia karcinogénneho a mutagénneho potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dinátriumedetát

Polysorbát 80

Chlorid draselný

Dihydrogénfosforečnan draselný

Chlorid sodný

Hydrogénfosforečnan sodný

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie premiešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Nie sú známe žiadne inkompatibility s inými liekmi. K infúzii lieku MabCampath sa však nesmú pridávať žiadne iné lieky ani nemôžu byť súčasne infúzne podávané tou istou intravenóznou cestou.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená ampulka: 3 roky.

Rekonštituovaný roztok: MabCampath neobsahuje žiadne antimikrobiálne látky. MabCampath sa má použiť do 8 hodín od nariadenia. Roztoky sa môžu uchovávať pri 15°C-30°C alebo v chlade. Toto sa môže akceptovať iba vtedy, ak sa roztok pripravuje v striktno aseptických podmienkach a chránený pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať ho v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z číreho skla typu I, obsahujúca 3 ml koncentráta.

Veľkosť balenia: škatuľa s 3 ampulkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah ampuliek sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby. Ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený, ampulka sa nesmie použiť.

MabCampath neobsahuje žiadne antimikrobiálne prísady, preto sa odporúča aby sa MabCampath pripravoval na intravenóznú infúziu za použitia aseptických techník a zriedený infúzny roztok sa má podať do 8 hodín od prípravy a chránený pred svetlom. Potrebné množstvo obsahu ampulky sa má pridať pomocou sterilného 5 µm bezvláknového filtra s nízkou afinitou k bielkovinám do 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo do 5 % infúzneho roztoku glukózy. Na premiešanie roztoku sa má vak s roztokom opatrne prevracať. Má sa zabezpečiť sterilita pripraveného roztoku, najmä preto, že neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky.

Do infúzneho roztoku MabCampathu sa nesmú pridávať iné lieky alebo sa súbežne podávať tou istou vnútrožilovou linkou (pozri časť 4.5).

Pri manipulovaní a príprave roztoku MabCampathu je potrebná opatrnosť. Odporúča sa používanie latexových rukavíc a ochranných okuliarov, aby sa zabránilo expozícii v prípade rozbitia ampulky alebo iného náhodného rozliatia. S MabCampathom nesmú pracovať gravidné ženy alebo ženy, ktoré sa pokúšajú otehotnieť.

Treba dozerat' na správne zaobchádzanie s MabCampathom a jeho správnu likvidáciu. Každý rozliaty materiál alebo odpad vzniknutý z liekov sa má zlikvidovať spálením.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>

EU/1/01/193/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06/07/2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10/07/2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

MabCampath 30 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 30 mg alemtuzumabu .

Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg alemtuzumabu

Alemtuzumab je pomocou genetického inžinierstva pripravená humanizovaná IgG1 kapa monoklonálna protilátka špecifická k 21-28 kD povrchovému glykoproteínu lymfocytových buniek (CD52). Táto protilátka sa vytvára v suspenznej kultúre cicavčích buniek (ovárium čínskeho škrečka) v živnom médiu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Bezfarebný až žltkastý koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MabCampath je indikovaný na liečbu pacientov s B-bunkovou chronickou lymfocytovou leukémiou (B-CLL) , u ktorých nie je vhodná chemoterapia v kombinácii s fludarabínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

MabCampath sa má podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej terapie.

Dávkovanie

Ak je každá dávka MabCampathu dobre tolerovaná, má sa počas prvého týždňa liečby dávka postupne zvyšovať: 3 mg na 1. deň, 10 mg na 2. deň a 30 mg na 3. deň. Potom sa podáva odporúčaná dávka 30 mg denne 3 krát týždenne obdeň maximálne po dobu až 12 týždňov.

U väčšiny pacientov sa dávka 30 mg dosiahne za 3-7 dní. Ak sa však objavia akútne mierne až závažné nežiaduce účinky ako je hypotenzia, rigor, horúčka, dýchavičnosť, triaška, vyrážky a bronchospazmus (niektoré z nich môžu byť z dôvodu uvoľnenia cytokínov) pri 3 mg alebo 10 mg dávkových hladinách, majú sa tieto dávky pred pokusom o ďalšie zvyšovanie dávky denne opakovať, až kým nebudú dobre tolerované (pozri časť 4.4).

Medián dĺžky liečby bol u pacientov liečených v prvej línii 11,7 týždňa a 9 týždňov u predliečených pacientov.

Ak pacient spĺňa všetky laboratórne a klinické kritériá pre úplnú odpoveď, má sa prerušiť podávanie MabCampathu a pacienta treba sledovať. Ak sa pacientov stav zlepšuje (t.j. dosiahne sa čiastočná odpoveď alebo sa choroba stabilizuje) a potom sa v priebehu 4 alebo viac týždňov dosiahne plató bez ďalšieho zlepšenia, má sa prerušiť podávanie MabCampathu a pacient má byť sledovaný. Ak sa dokáže zhoršenie choroby, liečba sa má prerušiť.

Súbežná medikácia

Premedikácia

V čase 30-60 minút pred podaním každej infúzie MabCampath v priebehu zvyšovania dávky a následne, keď je to klinicky indikované, majú byť pacienti premedikovaní perorálnymi alebo intravenóznymi steroidmi, vhodným antihistaminikom a analgetikom (pozri časť 4.4).

Profylaktické antibiotiká

V priebehu a po skončení terapie sa všetkým pacientom majú rutinne podávať antibiotiká a antivirotiká (pozri časť 4.4).

Usmernenia k úprave dávok

Nie sú odporúčané žiadne zmeny dávky pri závažnej lymfopénii dané mechanizmom účinku MabCampathu.

V prípade závažnej infekcie alebo ťažkej hematologickej toxicity sa podávanie MabCampathu má prerušiť, až kým sa tento stav nezvládne. Prerušenie liečby sa odporúča u pacientov, ktorým klesne počet krvných doštičiek na $< 25\,000/\mu\text{l}$ alebo celkový počet neutrofilov (ANC) na $< 250/\mu\text{l}$. MabCampath možno znova podávať po zvládnutí infekcie alebo toxicity. Podávanie lieku MabCampath sa má trvalo ukončiť, ak sa objaví autoimunitná anémia alebo autoimunitná trombocytopénia. Nasledovná tabuľka uvádza odporúčaný postup na úpravu dávky v prípade, že sa v priebehu terapie objaví hematologická toxicita:

Hematologické hodnoty	Úprava dávky*
ANC $< 250/\mu\text{l}$ a/alebo kryné doštičky $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pre prvý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 30 mg, keď je ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Pre druhý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 10 mg, keď je ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Pre tretí výskyt	Ukončiť liečbu MabCampathom.
$\geq 50\%$ pokles oproti pôvodnej hodnote pred liečbou u pacientov začínajúcich liečbu s pôvodnou hodnotou ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ a/alebo s pôvodnou hodnotou počtu krvných doštičiek $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pre prvý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 30 mg po návrate na pôvodnú hodnotu (y).
Pre druhý výskyt	Prerušiť liečbu MabCampathom. Obnoviť liečbu MabCampathom s dávkou 10 mg po návrate na pôvodnú hodnotu (y).
Pre tretí výskyt	Ukončiť liečbu MabCampathom.

* Ak je oneskorenie medzi dávkami ≥ 7 dní, začať liečbu MabCampathom s 3 mg a zvyšovať na 10 mg a potom na 30 mg, ak je dávka tolerovaná

Osobitné populácie

Starší pacienti (nad 65 rokov)

Odporúčania sú také, ako je uvedené vyššie pre dospelých. Pacienti majú byť pozorne sledovaní (pozri časť 4.4).

Pacienti s poškodením funkcie obličiek alebo pečene

Nevykonalí sa žiadne štúdie.

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť MabCampathu u detí vo veku do 17 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podania

Roztok MabCampathu sa má pripraviť podľa pokynov uvedených v časti 6.6. Všetky dávky sa majú podávať intravenóznou infúziou v trvaní približne 2 hodín.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na alemtuzumab, na myšacie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- Aktívne systémové infekcie
- HIV
- Ďalšie aktívne malignity
- Gravidita.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V priebehu prvého zvyšovania dávok sa môžu vyskytnúť akútne nežiaduce účinky, z ktorých niektoré môžu byť z dôvodu uvoľnenia cytokínov, ako je hypotenzia, triaška/zimnica, horúčka, dýchavičnosť a vyrážky. Medzi ďalšie reakcie patrí nauzea, urtikária, vracanie, únava, dyspnoe, bolesť hlavy, pruritus, hnačka a bronchospazmus. Frekvencia nežiaducich infúzných reakcií u pacientov liečených MabCampathom v prvej línii ako aj predliečených bola najvyššia v prvom týždni liečby a klesala v druhom alebo treťom týždni liečby.

Ak sú tieto účinky stredne ťažké až ťažké, podávaná dávka má zostať pred každým zvýšením dávky spolu s vhodnou premedikáciou na tej istej úrovni až kým nie je každá dávka dobre tolerovaná. Ak je liečba prerušená na viac ako 7 dní, podávanie MabCampathu sa má obnoviť s postupným zvyšovaním dávky.

U pacientov liečených MabCampathom sa vyskytla prechodná hypotenzia. Pozornosť sa má venovať liečeným pacientom s ischemickou chorobou srdca, anginou a/alebo pacientom dostávajúcim antihypertenzné lieky. V súvislosti s podávaním infúzie MabCampathu týmto pacientom sa pozoroval infarkt myokardu a zastavenie srdca.

U pacientov, ktorým boli podávané potenciálne kardiotoxické látky, je potrebné zhodnotiť a priebežne monitorovať srdcové funkcie (napr. echokardiografia, srdcová frekvencia, telesná hmotnosť).

Odporúča sa premedikovať týchto pacientov perorálnymi alebo intravenóznymi steroidmi 30-60 minút pred každou infúziou v priebehu zvyšovania dávky a keď je to klinicky indikované. Ak je to vhodné, môže sa podávanie steroidov po dosiahnutí zvýšenia dávky ukončiť. Navyše sa môže podať perorálne antihistaminikum, napr. 50 mg difenhydramínu a analgetikum, napr. 500 mg paracetamolu. V prípade pretrvávania akútnej infúznej reakcie sa doba infúzie môže predĺžiť až na 8 hodín od času rekonstitúcie MabCampathu na infúzny roztok.

Nevyhnutne sa dostaví výrazná deplécia lymfocytov ako očakávaný farmakologický účinok MabCampathu, ktorá môže byť predĺžená. V priebehu 8-12 týždňa liečby začínajú počty CD4 a CD8 T-buniek stúpať a pokračujú v obnove niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U pacientov, ktorí dostali liečbu MabCampathom v prvej línii, sa obnovenie počtu CD4+ na ≥ 200 buniek/ μ l pozorovalo 6 mesiacov po liečbe. Avšak 2 mesiace po liečbe bol medián 183 buniek/ μ l. U predliečených pacientov, ktorí dostali MabCampath je stredný čas dosiahnutia hladiny 200 buniek/ μ l 2 mesiace od

poslednej infúzie MabCampathu, ale priblíženie sa hladinám pred liečbou môže trvať viac ako 12 mesiacov. To môže pacientov predisponovať na oportúnne infekcie. Preto sa dôrazne odporúča začať počas liečby MabCampathom a 2 mesiace po jej ukončení antiinfekčnú profylaxiu (napr. trimetoprim/sulfametoxazol 1 tabletu dvakrát denne, 3- krát týždenne alebo s inou profylaxiou proti pneumónii vyvolanej *Pneumocystis jiroveci* (PCP) a účinné perorálne antiherpetické liečivo akým je famciklovir, 250 mg dvakrát denne) alebo pokiaľ počet CD4+ nedosiahne 200 buniek/ μ l alebo viac, podľa toho, čo nastane neskôr.

Potenciál zvýšeného rizika komplikácií súvisiacich s infekciami môže nastať po liečbe viacerými chemoterapeutikami alebo biologickými liekmi.

Z dôvodu potenciálu na s transfúziou spojenú reakciu štepu voči hostiteľovi (TAGVHD - Transfusion Associated Graft Versus Host Disease) sa odporúča, aby pacienti liečení MabCampathom dostávali ožiarené prípravky z krvi.

Asymptomatická laboratórne pozitívna cytomegalovírusová (CMV) virémia nemusí byť nutne považovaná za závažnú infekciu vyžadujúcu prerušenie liečby. Pri symptomatickej CMV infekcii je potrebné počas liečby MabCampathom a v priebehu minimálne 2 mesiacov po ukončení liečby pokračovať v klinickom posudzovaní.

V 5-8. týždni od začiatku liečby sa veľmi často vyskytuje prechodná neutropénia 3. alebo 4. stupňa. Počas prvých 2 týždňov liečby sa veľmi často objavuje prechodná trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa, ktorá sa potom u väčšiny pacientov začína upravovať. Preto je indikované hematologické monitorovanie pacientov. Ak sa vyvinie ťažká hematologická toxicita, liečba MabCampathom sa má prerušiť, pokiaľ sa stav neupraví. Po zvládnutí hematologickej toxicity sa môže liečba znovu obnoviť (pozri časť 4.2). Podávanie lieku MabCampath sa má trvalo ukončiť, ak sa objaví autoimunitná anémia alebo autoimunitná trombocytopénia.

Počas liečby MabCampathom sa má v pravidelných intervaloch zisťovať celkový krvný obraz a počet krvných doštičiek a častejšie u pacientov, u ktorých sa vyvinula cytopénia.

Neplánuje sa, aby sa pravidelný a systematický monitoring expresie CD52 vykonával v rámci rutínnej klinickej praxe. Ak sa však uvažuje o opätovnej liečbe, môže byť overenie expresie CD52 vhodné. Podľa údajov získaných od pacientov liečených MabCampathom v prvej línii sa v čase zhoršovania ochorenia alebo úmrtia strata expresie CD52 nepozorovala.

Pacienti môžu mať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti na MabCampath a myšacie alebo chimérické monoklonálne protilátky.

Je potrebné zabezpečiť liečivé prípravky na liečbu reakcií z precitlivenosti a vybavenie na poskytovanie intenzívnej starostlivosti v prípade, že pri podávaní príde k vzniku reakcií (pozri časť 4.2).

V priebehu liečby MabCampathom a 6 mesiacov po jej skončení majú muži a ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.6. a 5.3).

Neboli vykonané žiadne cielene zamerané štúdie na účinok veku na použitie MabCampathu a jeho toxicitu. Starší pacienti (nad 65 rokov) vo všeobecnosti tolerujú cytotoxickú liečbu horšie než mladší jedinci. Keďže sa CLL v tejto vyššej vekovej skupine vyskytuje často, majú byť takíto pacienti pozorne sledovaní (pozri časť 4.2). V štúdiách zahrňujúcich pacientov liečených v prvej línii a predliečených pacientov sa nepozorovali žiadne podstatné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti na vek; avšak veľkosti databáz sú obmedzené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hoci neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s MabCampathom, nie sú známe žiadne klinicky významné interakcie MabCampathu s inými liekmi. Keďže MabCampath je rekombinantný

humanizovaný proteín, lieková interakcia sprostredkovaná cytochrómom P450 sa nepredpokladá. Aj tak sa však neodporúča podávať MabCampath v rozmedzí 3 týždňov po liečbe inými chemoterapeutickými látkami.

Aj keď neboli vykonané štúdie, neodporúča sa aby pacienti dostali živé vírusové vakcíny minimálne 12 mesiacov po liečbe MabCampathom. Schopnosť primárnej alebo anamnestickej humorálnej odpovede na akúkoľvek vakcínu sa neštudovala.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

MabCampath je počas gravidity kontraindikovaný. O ľudskom IgG je známe, že prechádza cez placentárnu bariéru; rovnako aj MabCampath môže prejsť cez placentárnu bariéru a tak potenciálne zapríčiniť bunkovú depléciu fetálnych B a T lymfocytov. Reprodukčné štúdie na zvieratách s MabCampathom sa nevykonali. Nie je známe, či môže MabCampath spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podá gravidnej žene.

V priebehu liečby a 6 mesiacov po skončení terapie MabCampathom majú muži a ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 5.3).

Laktácia

Nie je známe, či sa MabCampath vylučuje do materského mlieka. V priebehu liečby MabCampathom a najmenej 4 týždne po jej ukončení sa dojčenie má prerušiť, ak je liečba nutná.

Fertilita

Neexistujú žiadne určujúce štúdie MabCampathu, ktoré by hodnotili jeho vplyv na fertilitu. Nie je známe, či MabCampath môže ovplyvniť ľudskú reprodukčnú kapacitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je však potrebná opatrnosť, keďže bola hlásená zmätenosť a somnolencia.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľky uvedené nižšie udávajú nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie vychádzajú z údajov klinických skúšaní.

Na opis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov sa používa najvhodnejší termín podľa MedDRA.

Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Z dôvodu veľkosti sledovanej skupiny, $n=147$ pre pacientov v prvej línii a $n=149$ pre predliečených pacientov, nie sú známe udalosti s menšou frekvenciou výskytu.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri MabCampathe sú: reakcie na infúziu (horúčka, triaška, hypotenzia, urtikária, nevoľnosť, vyrážka, tachykardia, dyspnoe), cytopénie (neutropénia, lymfopénia, trombocytopénia, anémia), infekcie (cytomegalovírusová virémia, cytomegalovírusová infekcia, iné infekcie), gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha) a neurologické príznaky (nespavosť, anxieta). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami sú cytopénie, infúzne reakcie a imunosupresia / infekcie.)

Nežiaduce účinky u pacientov liečených v prvej línii

Údaje o bezpečnosti u pacientov s B-CLL liečených v prvej línii vychádzajú z nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u 147 pacientov zahrnutých v randomizovanej kontrolovanej štúdii, v ktorej bol podávaný samotný MabCampath v dávke 30 mg intravenózne tri krát týždenne počas 12 týždňov, vrátane obdobia zvyšovania dávky. Približne 97 % pacientov v prvej línii pociťovalo nežiaduce reakcie; najčastejšie hlásené reakcie sa u pacientov v prvej línii zvyčajne vyskytujú v priebehu prvého týždňa liečby.

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky, pozorované počas liečby alebo v priebehu 30 dní po ukončení liečby MabCampathom, uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Cytomegalovírusová virémia Cytomegalovírusová infekcia	Pneumónia Bronchitída Faryngitída Orálna kandidóza	Sepsa Stafylokoková bakterémia Tuberkulóza Bronchopneumónia Herpes ophthalmicus Betahemolytická streptokoková infekcia Kandidóza Genitálna kandidóza Infekcia močových ciest Cystitída Vyrážka na tele Nazofaryngitída Rinitída
Poruchy krvi a lymfatického systému		Febrilná neutropénia Neutropénia Leukopénia Trombocytopénia Anémia	Agranulocytóza Lymfopénia Lymfadenopatia Epistaxa
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická reakcia Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy		Zníženie hmotnosti	Syndróm z rozpadu nádoru Hyperglykémia Pokles koncentrácie celkových proteínov Anorexia
Psychické poruchy		Anxieta	
Poruchy nervového systému		Synkopa Závrat Tremor Parestézia Hypoesthézia Bolesť hlavy	Vertigo
Poruchy oka			Konjunktivitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Cyanóza Bradykardia Tachykardia Sínusová tachykardia	Zastavenie srdca Infarkt myokardu Angina pectoris Fibrilácia predsiení Supraventrikulárna arytmia Sínusová bradykardia Supraventrikulárna extrasystola
Poruchy ciev	Hypotenzia	Hypertenzia	Ortostatická hypotenzia Návaly horúčavy Sčervenanie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus Dyspnoe	Hypoxia Pleurálny výpotok Dysfónia Rinorea
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Vracanie Bolesť brucha	Ileus Ťažkosti v ústach Žalúdočná nevoľnosť Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária Vyrážka	Alergická dermatitída Pruritus Hyperhidróza Erytém	Svrbiaca vyrážka Makulárna vyrážka Erymatózna vyrážka Dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia Muskuloskeletárna bolesť Bolesť chrbta	Bolesť kostí Artralgia Muskuloskeletárna bolesť hrudníka Svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest			Pokles tvorby moču Dyzúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka Triaška	Únava Asténia	Zápal slizníc Erytém v mieste infúzie Lokalizovaný edém Edém v mieste infúzie Nevoľnosť

Hlásili sa akútne reakcie na infúziu vrátane horúčky, triašky, nauzey, vracania, hypotenzie, únavy, vyrážok, urtikárie, dyspnoe, bolesti hlavy, pruritu a hnačky. Väčšina týchto reakcií bola miernej až strednej závažnosti. Akútne reakcie na infúziu sa zvyčajne vyskytujú v prvom týždni liečby a potom sa ich výskyt výrazne znižuje. Reakcie na infúziu 3. alebo 4. stupňa sú menej časté po prvom týždni liečby.

Nežiaduce účinky u predliečených pacientov

Údaje o bezpečnosti u predtým liečených pacientov s B-CLL sú získané zo štúdií MabCampathu s jedným ramenom, zahŕňujúcich 149 pacientov (Štúdie 1, 2 a 3). U viac ako 80 % predliečených pacientov možno očakávať nežiaduce reakcie; najčastejšie hlásené reakcie sa zvyčajne vyskytujú v priebehu prvého týždňa liečby.

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Sepsa Pneumónia Herpes simplex	Cytomegalovírusová infekcia Infekcia Pneumocystis jiroveci Pneumonitída Mykotická infekcia Kandidóza Herpes zoster Absces Infekcie močových ciest Sinusitída Bronchitída Infekcie horných dýchacích ciest Faryngitída Infekcia	Bakteriálna infekcia Vírusová infekcia Mykotická dermatitída Laryngitída Rinitída Onychomykóza
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Poruchy podobné lymfómu
Poruchy krvi a lymfatického systému	Granulocytopénia Trombocytopénia Anémia	Febrilná neutropénia Pancytopenia Leukopénia Lymfopénia Purpura	Aplázia kostnej drene Diseminovaná intravaskulárna koagulácia Hemolytická anémia Zníženie haptoglobínu Depresia kostnej drene Epistaxa Krvácanie z ďasien Abnormálne hematologické hodnoty
Poruchy imunitného systému			Alergické reakcie Závažné anafylaktické reakcie a iné reakcie z precitlivenosti
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Hyponatriémia Hypokalcémia Zníženie hmotnosti Dehydratácia	Hypokaliémia Zhoršenie diabetes mellitus
Psychické poruchy		Zmätenosť Anxieta Depresia Somnolencia Nespavosť	Depersonalizácia Poruchy osobnosti Nenormálne myslenie Impotencia Nervozita

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Vertigo Závrat Tremor Parestézia Hypoestézia Hyperkinéza Strata chuti	Synkopa Abnormálna chôdza Dystónia Hyperestézia Neuropatia Poruchy chuti
Poruchy oka		Konjunktivitída	Endoftalmitída
Poruchy ucha a labyrintu			Hluchota Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácia Tachykardia	Zastavenie srdca Infarkt myokardu Predsieňová fibrilácia Supraventrikulárna tachykardia Arytmia Bradykardia Abnormálne EKG
Poruchy ciev	Hypotenzia	Hypertenzia Vazospazmus Sčervenanie	Periférna ischemia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Hypoxia Hemoptýza Bronchospazmus Kašeľ	Stridor Zovretie hrdla Pľúcna infiltrácia Pleurálny výpotok Oslabenie dýchacích šelestov račné poruchy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Nauzea Hnačka	Gastrointestinálne krvácanie Ulcerózna stomatitída Stomatitída Bolesť brucha Dyspepsia Zápcha Flatulencia	Gastroenteritída Ulcerácie jazyka Gingivitída Čkanie Eruktácia Suchosť v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest		Poruchy funkcie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus Urtikária Vyrážka Hyperhidróza	Bulózne erupcie Erytematózne vyrážky	Makulo-papulózne vyrážky Kožné poruchy

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia Myalgia Bolesti kostí Bolesti chrbta	Bolesti nôh Hypertónia
Poruchy obličiek a močových ciest			Hematúria Urínárna inkontinencia Zmenšenie prúdu moču Polyúria Poruchy funkcie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Triaška Horúčka Únava	Bolesť na hrudi Príznaky podobné chrípke Zápaly slizníc Edém úst Edém Asténia Nevôľnosť Pocity zmeny teploty Reakcie v mieste infúzie Bolesť	Pľúcny edém Periférny edém Periorbitálny edém Ulcerácia slizníc Modrina v mieste infúzie Dermatitída v mieste infúzie Bolesť v mieste infúzie

Nežiaduce účinky, pozorované počas sledovania lieku po uvedení na trh

Infúzne reakcie: pozorovali sa závažné, niekedy fatálne reakcie, vrátane bronchospazmu, hypoxie, synkopy, pľúcnych infiltrátov, syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS), zastavenia dýchania, infarktu myokardu, arytmií, akútnej nedostatočnosti srdca a zastavenia srdca. Po podaní MabCampathu sa hlásili závažné anafylaktické reakcie a iné reakcie z precitlivenosti, vrátane anafylaktického šoku a angioedému. Tieto príznaky sa môžu zmierniť alebo odstrániť použitím premedikácie a postupného zvyšovania dávky (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy: počas sledovania lieku po uvedení na trh sa vyskytli ďalšie závažné a niekedy fatálne vírusové (napr. adenovírus, parainfluenza, hepatitída B, progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)), bakteriálne (vrátane tuberkulózy a atypických mykobakterií, nokardií), protozoálne infekcie (napr. toxoplasma gondii) a mykotické infekcie (napr. rinocerebrálna mukormykóza) vrátane reaktivácie latentných infekcií. Zdá sa, že odporúčená antiinfekčná profylaktická liečba je pri znižovaní rizika infekcií PCP a herpes zoster účinná (pozri časť 4.4).

Hlásilo sa s EBV súvisiace lymfoproliferatívne ochorenie, v niektorých prípadoch fatálne.

Poruchy krvi a lymfatického systému: hlásili sa ťažké krvácavé reakcie.

Poruchy imunitného systému: hlásil sa závažný a niekedy fatálny autoimúnny fenomén, vrátane autoimúnnej hemolytickej anémie, autoimúnnej trombocytopenie, aplastickej anémie, Guillain-Barrého syndrómu a jeho chronickej formy, chronickej zápalovej demyelinizujúcej polyradikuloneuropatie. Pozoroval sa tiež pozitívny Coombsov test. Hlásila sa taktiež fatálna s transfúziou spojená reakcia štetu voči hostiteľovi (TAGVHD).

Poruchy metabolizmu a výživy: hlásil sa syndróm z rozpadu nádoru so smrteľnými následkami.

Poruchy nervového systému: u pacientov s trombocytopéniou sa vyskytlo fatálne intrakraniálne krvácanie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: u pacientov liečených v minulosti potenciálne kardiotoxickými látkami bolo hlásené kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia a znížená ejekčná frakcia.

4.9 Predávkovanie

Pacienti dostávali opakované jednorazové dávky až do 240 mg MabCampathu. Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa ako horúčka, hypotenzia a anémia, môže byť u týchto pacientov vyšší. Na MabCampath nie je známe žiadne špecifické antidotum. Liečba spočíva v prerušení podávania MabCampathu a v podpornej terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC04.

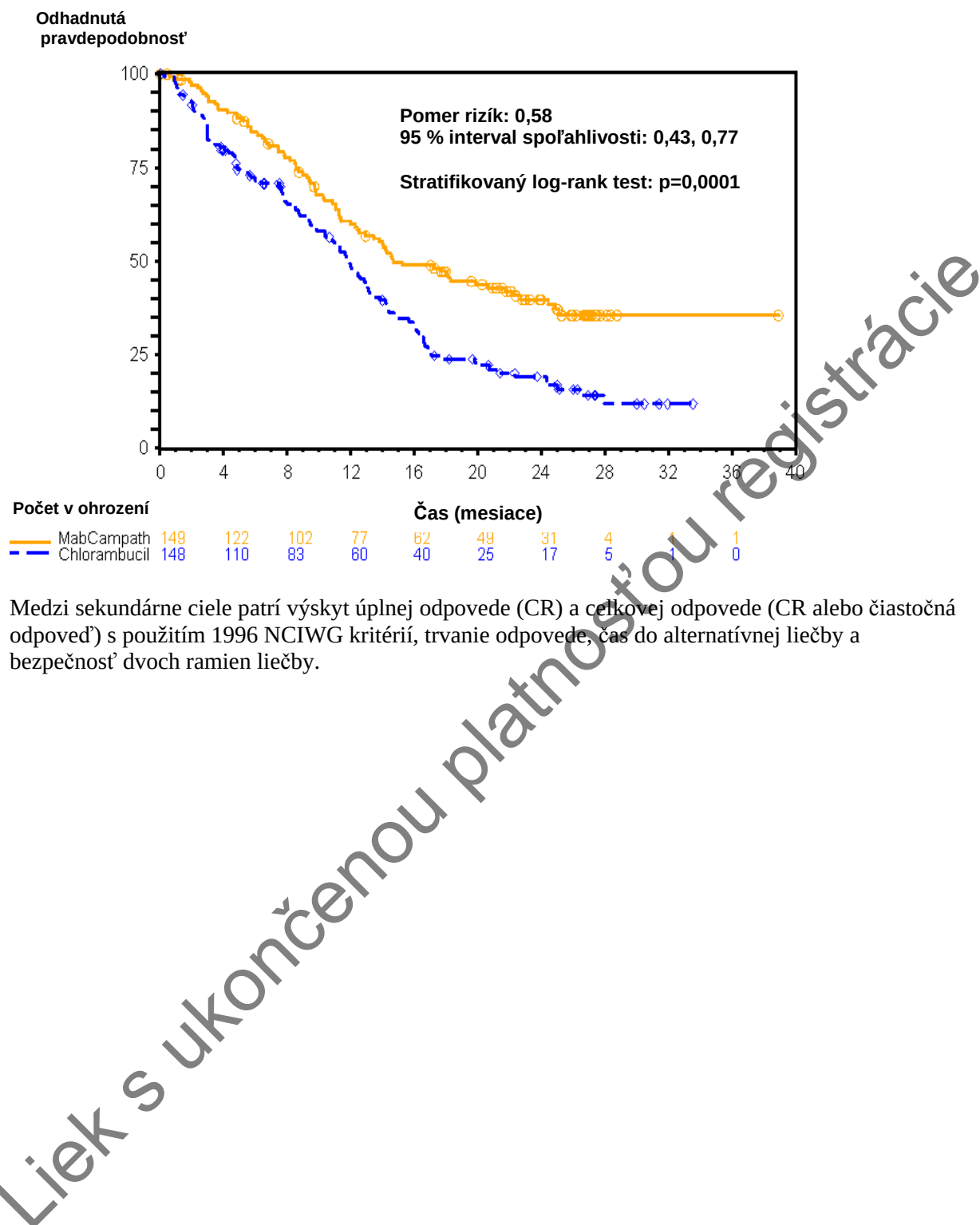
Alemtuzumab je pomocou genetického inžinierstva pripravená humanizovaná IgG1 kappa monoklonálna protilátka špecifická k 21-28 kD povrchovému glykoproteínu lymfocytových buniek (CD52), ktorý je primárne exprimovaný na povrchu normálnych a maligných periférnych B a T lymfocytových buniek. Alemtuzumab bol vyrobený inzerciou šiestich komplementaritu určujúcich úsekov z IgG2a potkaních monoklonálnych protilátok do molekuly ľudského imunoglobínu IgG1.

Alemtuzumab spôsobuje lýzu lymfocytov tým, že sa naviaže na CD52, vysoko exprimovaný nemodulujúci antigén, ktorý je prítomný na povrchu v podstate všetkých B a T lymfocytov, ako aj monocytov, tymocytov a makrofágov. Protilátka spúšťa lýzu lymfocytu cestou fixácie komplementu a bunkou vyvolanej cytotoxicity, ktorá je závislá od protilátky. Antigén bol nájdený v malom percentuálnom podiele (< 5 %) granulocytov ale nie na erytrocytoch alebo krvných doštičkách. Nezdá sa, že by alemtuzumab poškodzoval hematopoetické kmeňové bunky alebo materské bunky.

Pacienti s B-CLL liečení v prvej línii

Bezpečnosť a účinnosť MabCampathu bola vyhodnotená v nezaslepenom, randomizovanom komparatívnom skúšaní vo fáze 3, zahrňujúcom v prvej línii liečených (nepredliečených) pacientov s B-CLL v štádiu Rai I-IV, vyžadujúcich liečbu (Štúdia 4). Na základe merania primárneho koncového ukazovateľa prežívania bez zhoršovania (PFS) sa preukázala superiorita MabCampathu oproti chlorambucilu (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Prežívanie bez zhoršenia v štúdií s pacientami v prvej línii (podľa liečenej skupiny)



Prehľad populácie pacientov v prvej línii a výsledky

	Nezávislé zhodnotenie podielu odpovedí a trvania		
	MabCampath n=149	Chlorambucil n=148	P hodnota
Medián veku (roky)	59	60	Neaplikovateľné
Ochorenie v štádiu Rai III/IV	33,6 %	33,1 %	Neaplikovateľné
Celkový podiel odpovedí	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Úplná odpoveď	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
Negatívny MRD****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Čiastočná odpoveď	59,1 %	53,4 %	Neaplikovateľné
Trvanie odpovede**, CR alebo PR (mesiace)	N=124 16,2	N=82 12,7	Neaplikovateľné
K-M medián (95 % interval spoľahlivosti)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Čas do alternatívnej liečby (mesiace)	23,3	14,7	0,0001***
K-M medián (95 % interval spoľahlivosti)	(20,7, 31,0)	(12,6, 16,8)	

* Pearson chi-square test alebo Exact test

** Trvanie najlepšej odpovede

*** log-rank test stratifikovaný podľa skupiny Rai (štádium I-II vs. III-IV)

**** podľa 4-farebnej prietokovej analýzy

Cytogenetická analýza u pacientov s B-CLL liečených v prvej línii:

Stále častejšie je využívaný cytogenetický profil B-CLL, pretože poskytuje dôležité prognostické informácie a môže predpovedať odpoveď na určité liečby. Z pacientov liečených v prvej línii, u ktorých boli v Štúdiu 4 (n=282) dostupné pôvodné cytogenetické údaje (FISH) pred liečbou, sa chromozómové aberácie zistili u 82 %, zatiaľ čo normálny karyotyp sa zistil u 18 %. Chromozómové aberácie boli roztriedené podľa Döhnerovho hierarchického modelu. U pacientov liečených v prvej línii MabCampathom alebo chlorambucilom bolo 21 pacientov s deléciou 17p, 54 pacientov s deléciou 11q, 34 pacientov s trizómiou 12, 51 pacientov s normálnym karyotypom a 67 pacientov s výhradne s deléciou 13q.

ORR bol lepší u pacientov s akoukoľvek deléciou 11q (87 % v 29 %; $p < 0,0001$) alebo výhradne s deléciou 13q (91 % v 62 %; $p = 0,0087$) liečených MabCampathom v porovnaní s chlorambucilom. Trend k zlepšeniu ORR sa pozoroval u pacientov liečených MabCampathom s deléciou 17p (64 % v 20 %; $p = 0,0805$). Úplná remisia bola taktiež lepšia u pacientov liečených MabCampathom výhradne s deléciou 13q (27 % v 0 %; $p = 0,0009$). Medián PFS bol lepší u pacientov liečených MabCampathom výhradne s deléciou 13q (24,4 v 13,0 mesiacov; $p = 0,0170$ stratifikovaná podľa štádia Rai). Trend k zlepšeniu PFS sa pozoroval u pacientov s deléciou 17p, trizómiou 12 a normálnym karyotypom, ktorý nebol signifikantný z dôvodu nízkeho počtu vzoriek.

Výhodnotenie CMV použitím PCR:

V randomizovanom kontrolovanom skúšaní s pacientami liečenými v prvej línii (Štúdia 4) sa pacienti v ramene s MabCampathom testovali týždenne na CMV použitím analýzy PCR (polymerázovej reťazovej reakcie) od začatia až po ukončenie liečby a každé 2 týždne počas prvých 2 mesiacov po ukončení liečby. V tejto štúdii sa asymptomatická pozitívna analýza PCR len na CMV hlásila u 77/147 (52,4 %) pacientov liečených MabCampathom; symptomatická CMV infekcia sa hlásila menej často u 23/147 pacientov liečených MabCampathom (16 %). V ramene s MabCampathom dostalo 36/77 (46,8 %) pacientov s asymptomatickou PCR pozitívnou na CMV protívírusovú liečbu a u 47/77 (61 %) pacientov sa liečba MabCampathom prerušila. Prítomnosť asymptomatickej PCR pozitívnej CMV

alebo symptomatickej PCR pozitívnej CMV infekcie počas liečby MabCampathom nemala merateľný dopad na prežitie bez zhoršenia (PFS).

Predliečení pacienti s B-CLL:

Stanovenie účinnosti MabCampathu je založené na celkovom podiele odpovedí a prežívania.

V nasledujúcej tabuľke sú sumarizované údaje dostupné z troch nekontrolovaných B-CLL štúdií:

Parametre účinnosti	Štúdia 1	Štúdia 2	Štúdia 3
Počet pacientov	93	32	24
Diagnostická skupina	Pac. s B-CLL, ktorí dostali alkylačnú látku a fludarabín bol neúčinný	Pac. s B-CLL, ktorí nereagovali alebo mali relaps po liečbe konvenčnou chemoterapiou	Pac. s B-CLL (plus PLL), ktorí nereagovali alebo mali relaps po liečbe fludarabínom
Priemerný vek (roky)	66	57	62
Charakteristika ochorenia (%)			
Štádium Rai III/IV	76	72	71
B symptómy	42	31	21
Predchádzajúca liečba (%):			
Alkylačné látky	100	100	92
Fludarabín	100	34	100
Počet predošlých režimov (rozsah)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Začiatkový dávkovací režim	Postupné zvyšovanie z 3 na 10 na 30 mg	Postupné zvyšovanie z 10 na 30 mg	Postupné zvyšovanie z 10 na 30 mg
Konečný dávkovací režim	30 mg i.v. 3 x týždenne	30 mg i.v. 3 x týždenne	30 mg i.v. 3 x týždenne
Celkový podiel odpovedí (%)	33	21	29
(95 % interval spoľahlivosti)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Úplná odpoveď	2	0	0
Čiastočná odpoveď	31	21	29
Priemerné trvanie odpovede (mesiace)	7	7	11
(95 % interval spoľahlivosti)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Priemerný čas do odpovede (mesiace)	2	4	4
(95 % interval spoľahlivosti)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Prežívanie bez zhoršenia (mesiace)	4	5	7
(95 % interval spoľahlivosti)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Prežívanie (mesiace):			
(95 % interval spoľahlivosti)			
Všetci pacienti	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Pacienti s odpoveďou	33 (26-NS)	44 (28-NS)	36 (19-NS)

NS = nedosiahlo sa

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika bola charakterizovaná u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou B-bunkového typu (B-CLL), u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba purínovými analógmi, a ktorí ešte nikdy MabCampath nedostali. MabCampath sa podával až 12 týždňov ako 2-hodinová intravenózna infúzia odporúčenou dávkovacou schémou, ktorá začínala s 3 mg a zvýšila sa na 30 mg 3 -krát týždenne. Farmakokinetika MabCampathu sa správa podľa 2-kompartimentového modelu a vykazuje nelineárnu eliminačnú kinetiku. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave bol po poslednej 30 mg dávke 0,15 l/kg (rozmedzie 0,1-0,4 l/kg), čo naznačuje prednostnú distribúciu do kompartmentov extracelulárnej tekutiny a plazmy. Po opakovanom podaní systémový klírens poklesol vzhľadom na pokles klírensu sprostredkovaného receptormi (t.j. strata periférnych

receptorov CD52). Po opakovanom podaní a následnej akumulácii koncentrácie v plazme sa rýchlosť eliminácie približuje kinetike nultého poriadku. Ako taký, bol polčas po prvej 30 mg dávke 8 hodín (rozsah 2-32 hodín) a po poslednej 30 mg dávke bol 6 dní (rozsah 1-14 dní). Rovnovážne koncentrácie sa dosiahli po asi 6 týždňoch dávkovania. Nepozoroval sa žiadny zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužom a ženou ani zjavný vplyv veku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické hodnotenie alemtuzumabu na zvieratách sa obmedzilo na opice cynomolgus vzhľadom na nedostatočnú expresiu antigénu CD52 u neprimátových druhov.

Najčastejším sprievodným účinkom liečby u tohto druhu bola lymfocytopenia. V štúdiách po opakovanom podávaní sa pozoroval mierny kumulatívny účinok na stupeň lymfocytovej deplecie v porovnaní so štúdiami po jednorazovom podaní. Deplecia lymfocytov bola po prerušení podávania rýchlo reverzibilná. Reverzibilná neutropénia sa pozorovala po dennom podávaní intravenózne alebo subkutánnej dávky počas 30 dní, ale nie po jednorazovej dávke alebo denných dávkach počas 14 dní. Výsledky histopatologického vyšetrenia vzoriek kostnej drene neukázali žiadne významné zmeny, ktoré by sa dali pripísať liečbe. Jednorazové intravenózne dávky 10 a 30 mg/kg vyvolali strednú až ťažkú hypotenziu závislú od dávky, spojenú s miernou tachykardiou.

Pozorovala sa väzba Fab MabCampathu v lymfatickom tkanive a mononukleárnom fagocytovom systéme. Signifikantná Fab väzba sa tiež pozorovala v mužskom reprodukčnom trakte (epididymis, spermie, semenné mechúriky) a v koži.

Žiadne ďalšie nálezy v priebehu spomínaných štúdií toxicity neposkytli informáciu so signifikantným významom pre klinické použitie.

Nevykonali sa krátkodobé ani dlhodobé štúdie s MabCampathom na zvieratách za účelom stanovenia karcinogénneho a mutagénneho potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dinátriumedetát
Polysorbát 80
Chlorid draselný
Dihydrogénfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Hydrogénfosforečnan sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie premiešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Nie sú známe žiadne inkompatibility s inými liekmi. K infúzii lieku MabCampath sa však nesmú pridávať žiadne iné lieky, ani nemôžu byť podávané súbežne infúzne s tou istou intravenóznou cestou.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka : 3 roky.

Rekonštituovaný roztok: MabCampath neobsahuje žiadne antimikrobiálne látky. MabCampath sa má použiť do 8 hodín od nariedenia. Roztoky sa môžu uchovávať pri 15 °C-30 °C alebo v chlade. Toto sa

môže akceptovať iba vtedy, ak sa roztok pripravuje v striktné aseptických podmienkach a chránený pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať ho v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I, uzavretá gumenou zátkou, obsahujúca 1 ml koncentráту.

Veľkosť balenia: škatuľa s 3 injekčnými liekovkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah ampuliek sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby. Ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený, injekčná liekovka sa nesmie použiť.

MabCampath neobsahuje žiadne antimikrobiálne prísady, preto sa odporúča aby sa MabCampath pripravoval na intravenóznú infúziu za použitia aseptických techník a zriedený infúzny roztok sa má podať do 8 hodín od prípravy a chránený pred svetlom. Potrebné množstvo obsahu injekčnej liekovky sa má pridať pomocou sterilného 5 µm bezvláknového filtra s nízkou afinitou k bielkovinám do 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo do 5 % infúzneho roztoku glukózy. Na premiešanie roztoku sa vak s roztokom má opatrne prevracáť. Má sa zabezpečiť sterilita pripraveného roztoku, najmä preto, že neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky

Do infúzneho roztoku MabCampathu sa nesmú pridávať iné lieky alebo sa súbežne podávať tou istou vnútrožilovou linkou (pozri časť 4.5).

Pri manipulovaní a príprave roztoku MabCampathu je potrebná opatrnosť. Odporúča sa používanie latexových rukavíc a ochranných okuliarov, aby sa zabránilo expozícii v prípade rozbitia injekčnej liekovky alebo iného náhodného rozliatia. S MabCampathom nesmú pracovať gravidné ženy alebo ženy, ktoré sa pokúšajú otehotnieť.

Treba dozeráť na správne zaobchádzanie s MabCampathom a jeho správnu likvidáciu. Každý rozliaty materiál alebo odpad vzniknutý z liekov sa má zlikvidovať spálením.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genzyme Europe BV
Goonmeer 10
1411 DD Naarden
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLO>

EU/1/01/193/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06/07/2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10/07/2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgium

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlín
Deutschland

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne podrobnosti o vzdelávacej brožúre s kompetentnými národnými autoritami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby lekári, ktorí predpisujú MabCampath, dostali informačný balíček pre zdravotníkov obsahujúci:

- vzdelávaciu brožúru
- súhrn charakteristických vlastností lieku, písomnú informáciu pre používateľov a označenie obalu.

Kľúčové prvky, ktoré majú byť zahrnuté vo vzdelávacej brožúre

- Riziko oportunistických infekcií, najmä virémie CMV
- Odporúčanie vyhnúť sa očkovaniu živými vakcínami po dobu najmenej 12 mesiacov po liečbe liekom MabCampath
- Riziko reakcií po podaní infúzie
 - o Potreba premedikácie
 - o Potreba dostupnosti liečby reakcií z precitlivenosti vrátane resuscitačných opatrení počas podávania
 - o Riziko reakcií po podaní infúzie je najvyššie v prvom týždni liečby
 - o Ak je reakcia stredne ťažká alebo ťažká, dávkovanie má pokračovať na rovnakej úrovni (t.j. bez zvyšovania dávky), až kým nie je každá dávka dobre tolerovaná
 - o Ak je liečba prerušená na viac ako 7 dní, podávanie MabCampathu sa má obnoviť s postupným zvyšovaním dávky

•

• ĎALŠIE PODMIENKY

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí i naďalej predkladať výročné PSUR, pokiaľ CHMP neuvedie inakšie.

Plán riadenia rizík

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa zaväzuje uskutočňovať štúdie a dodatočné aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté vo verzii 3.3 plánu riadenia rizík (RMP) predloženého v rámci modulu 1.8.2 žiadosti o vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného výborom CHMP..

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika
- Na žiadosť Európskej liekovej agentúry

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

MabCampath 10 mg/ml infúzny koncentrát
Alemtuzumab

2. LIEČIVO

Jeden ml obsahuje 10 mg alemtuzumabu .
Každá ampulka obsahuje 30 mg alemtuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky:
Dinátriumedetát
Polysorbát 80
Chlorid draselný, dihydrogénfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
Ampulky 3 x 3 ml
30 mg/3 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁNIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávať v mrazničke

Uchovávať ho v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

Každý rozliaty materiál alebo odpad vzniknutý z liekov sa má zlikvidovať spálením

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

12. REGISTRÁCNE ČÍSLO

EU/1/01/193/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK AMPULKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

MabCampath 10 mg/ml infúzny koncentrát
Alemtuzumab
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

30 mg/3 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

MabCampath 30 mg/ml infúzny koncentrát
Alemtuzumab

2. LIEČIVO

Jeden ml obsahuje 30 mg alemtuzumabu .
Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg alemtuzumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie zložky:
Dinátriumedetát
Polysorbát 80
Chlorid draselný, dihydrogénfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný a voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
Injekčné liekovky 3 x 1 ml
30 mg/ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti rekonstituovaného lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávať v mrazničke

Uchovávať ho v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Každý rozliaty materiál alebo odpad vzniknutý z liekov sa má zlikvidovať spálením

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/193/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarža

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

MabCampath 30 mg/ml infúzny koncentrát
Alemtuzumab
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Šarža

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

30 mg/ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

MabCampath 10 mg/ml infúzny koncentrát Alemtuzumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je MabCampath a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete MabCampath
3. Ako používať MabCampath
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MabCampath
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE MABCAMPATH A NA ČO SA POUŽÍVA

MabCampath sa používa na liečbu pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), čo je zhubný nádor lymfocytov (druh bielych krviniek). Používa sa u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba kombináciami, kde sa používa fludarabín (ďalší liek používaný pri leukémii).

Liečivo v MabCampathe, alemtuzumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálna protilátka je protilátka (druh bielkoviny), ktorá bola vyvinutá na rozpoznávanie a naviazanie sa na špecifickú štruktúru (nazývanú antigén), ktorá sa vyskytuje v určitých bunkách v tele. Pri CLL sa tvorí príliš veľa lymfocytov. Alemtuzumab bol vyvinutý na naviazanie sa na glykoproteín (bielkovina, ktorá je obalená molekulami cukru), ktorý sa vyskytuje na povrchu lymfocytov. Keďže v dôsledku tejto väzby lymfocyty odumierajú, pomáha to regulovať CLL.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE MABCAMPATH

Nepoužívajte MabCampath

- keď ste alergický (precitlivý) na alemtuzumab alebo na bielkoviny podobného pôvodu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek MabCampathu (pozri časť 6 „Ďalšie informácie“). Váš lekár Vás bude podľa toho informovať
- keď máte nejakú infekciu
- keď máte HIV
- keď máte ďalší aktívny zhubný nádor
- keď ste tehotná (pozrite aj „Tehotenstvo“).

Buďte zvlášť opatrný pri používaní MabCampathu:

Ak **prvýkrát dostanete** MabCampath, môžu sa u Vás prejavieť vedľajšie účinky rýchlo po prvých infúziách (pozrite časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Tieto účinky sa budú v ďalšom priebehu liečby postupne zmiernovať.

Môžu sa Vám tiež podať:

- **steroidy, antihistaminiká alebo analgetiká** (liečba horúčky), aby pomohli zmierniť niektoré z týchto vedľajších účinkov.

Dávkovanie MabCampathu sa nebude zvyšovať, pokiaľ sa tieto účinky nezmiernia.

Liečba MabCampathom môže znížiť Vašu prirodzenú odolnosť voči infekciám.

- môžu sa podať **antibiotiká a antivirotiká**, aby Vám zabezpečili zvýšenú ochranu.

Počas liečby MabCampathom a aspoň 2 mesiace po liečbe budete vyšetrovaný na príznaky určitého typu vírusovej infekcie nazvanej *CMV (cytomegalovírus)*.

Váš lekár Vás bude pozorne sledovať, ak

- máte **srdcové ochorenie alebo mávate bolesti na hrudi** a/alebo užívate lieky na zníženie **vysokého krvného tlaku**, pretože MabCampath môže tieto stavy zhoršiť. Pacienti s týmito stavmi sú vystavení vyššiemu riziku srdcového infarktu.
- ste boli v minulosti liečení **chemoterapiou alebo inými liekmi** s vysokým rizikom poškodenia srdca, Váš lekár môže u Vás počas užívania MabCampathu požadovať sledovanie srdcových funkcií (ECG, srdcová frekvencia, telesná hmotnosť).
- máte ďalšie vedľajšie účinky, najčastejšie poruchy krvi spôsobené užívaním MabCampathu. Váš lekár bude sledovať účinky liečby a Vaše napredovanie pravidelnými vyšetreniami a odoberaním krvných vzoriek na analýzu.
- máte viac ako 65 rokov, pretože môžete znášať liek horšie než iní pacienti.

Počas infúzie sa môže u Vás prejavieť **alergická reakcia alebo precitlivenosť** na roztok MabCampath, najmä na bielkovinu, ktorú tento roztok obsahuje. Ak sa tak stane, Váš lekár pristúpi k primeranej liečbe.

Kvôli možnosti vzniku smrteľnej reakcie na **transfúziu** akýchkoľvek krvných prípravkov po liečbe s MabCampath sa odporúča, aby ste sa pred podaním transfúzie poradili s Vaším lekárom o **ožiarení krvných prípravkov**. Mali by ste informovať svojho lekára, ak po transfúzii zaznamenáte nejaké neobvyklé príznaky.

MabCampath sa neodporúča u detí mladších ako 17 rokov ani u pacientov s poruchami obličiek alebo pečene.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi.

Najmä **nemáte** dostať MabCampath do 3 týždňov po ukončení užívania **iných protinádorových liekov**.

Taktiež nemáte byť očkovaní vakcínou so živými vírusmi v priebehu liečby a minimálne 12 mesiacov po tom, čo ste Vašu liečbu ukončili. Pred každým očkovaním sa poraďte so svojim lekárom.

Tehotenstvo

MabCampath sa nesmie podávať pacientkam, ktoré sú tehotné, preto ak:

- ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, máte to ihneď oznámiť svojmu lekárovi.
- ste žena a mohli by ste mať deti alebo plodný muž, máte zabrániť otehotneniu používaním účinných antikoncepcných metód skôr než začnete liečbu, počas liečby a 6 mesiacov po liečbe.

Dojčenie

Keď začínate s liečbou máte prestať dojčiť, a nemáte znovu začať dojčiť skôr ako 4 týždne po skončení Vašej liečby a po tom, ako ste to konzultovali so svojim lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch MabCampathu na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Máte však byť opatrný, pretože bola pozorovaná zmätenosť a ospalosť. Požiadajte svojho lekára o radu.

3. AKO POUŽÍVAŤ MABCAMPATH

MabCampath sa podáva pomocou infúzie (odkvapkávania) do jednej z Vašich žíl (pozrite tiež informácie určené pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov).

Vždy, keď Vám bude MabCampath podávaný, bude trvať približne 2 hodiny, kým sa dostane celý roztok do Vašej krvi.

Liečba MabCampathom môže trvať až **12 týždňov** v závislosti od Vášho napredovania.

V priebehu prvého týždňa Vám bude Váš lekár pomaly zvyšovať dávku MabCampathu, aby znížil možnosť vzniku vedľajších účinkov a umožnil Vášmu telu lepšie MabCampath znášať.

Ak pocítite skoré vedľajšie účinky, začiatkové menšie dávky sa môžu opakovať až do vymiznutia alebo zmiernenia účinkov. Lekár Vás bude pozorne sledovať a rozhodne, aké množstvo MabCampathu sú vhodné na podávanie pre Vás počas celého obdobia liečby.

Ak sa podalo viac MabCampathu, ako je odporučené

Ak sa u Vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, Váš lekár Vás bude primerane liečiť.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj MabCampath môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Váš lekár Vám môže dať ďalšie lieky alebo zmeniť Vašu dávku na podporu zmiernenia vedľajších účinkov (pozrite časť 2 „Bud'te zvlášť opatrný“).

Vyskytli sa **závažné vedľajšie účinky**, ako sú ťažkosti s dýchaním, zápal pľúc, extrémna dýchavičnosť, mdloby, srdcový záchvat, autoimúnne fenomény, nízke počty červených krviniek a krvnýchdoštičiek, infekcie, krvácanie do mozgu (intrakraniálne krvácanie) so smrteľnými

následkami. Ochorenia súvisiace s nadmerne aktívnym imunitným systémom, kde imunitný systém napáda vlastné telo, môže viesť k nízkemu počtu červených krviniek, nízkemu počtu krvných doštičiek a/ alebo nízkemu počtu bielych krviniek a nervovým poruchám a tieto môžu mať tiež smrteľné následky. **Ak pocítite akýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.**

Testovanie ďalej preukázalo prítomnosť protilátok ničiacich červené krvinky (Coombsov test).

Veľmi časté vedľajšie účinky (pozorované aspoň u 1 z každých 10 pacientov, liečených v klinickom skúšaní):

Zvyčajne sa jeden alebo viac týchto účinkov vyskytne v priebehu prvého týždňa po začatí liečby:

- horúčka, triaška/zimnica, potenie, nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, nízky krvný tlak, nízke počty bielych/červených krviniek, infekcie, vrátane zápalu pľúc a otravy krvi, podráždenie a/alebo tvorba pľuzgierov v oblasti úst, nízke počty krvných doštičiek, únava, vyrážky, svrbenie, červené zvýšené útvary na pokožke, dýchavičnosť, bolesti hlavy, hnačka a strata chuti do jedla.

Väčšinou ide len o mierne alebo stredne závažné ťažkosti, ktoré v ďalšom priebehu liečby postupne vymiznú.

Časté vedľajšie účinky (postihujúce 1 až 10 z každých 100 pacientov, liečených v klinických skúšaníach)

- vysoký krvný tlak, zrýchlený alebo spomalený pulz, búšenie srdca, sťahy krvných ciev
- červeň v tvári, modriny na koži
- zmeny chuti
- znížený cit pre hmat
- závrat, pocity točenia, mdloby, tras alebo trhavé pohyby, pocity nepokoja
- zápal oka (napr. zápal spojoviek)
- pocity mravčenia alebo pálenia na koži
- abnormálna funkcia pečene, zápcha, poruchy trávenia, nadúvanie
- zápal, podráždenie a/alebo pocit zovretia na pľúcach, hrdle a/alebo prínosových dutinách, nízke okysličenie orgánov, kašeľ, vykašľavanie krvi
- brušné krvácanie (napr. do žalúdka alebo čriev)
- reakcie v mieste vpichu zahŕňajú sčervenanie, opuch, bolesť, podliatiny, zápal
- celkový pocit choroby, slabosť, bolesti na rôznych miestach tela (svaly, chrbát, hrud', kosti, kĺby, žalúdok a črevá)
- zníženie hmotnosti, odvodnenie, smäd, opúchanie dolnej časti nôh, pocity zmien teploty, nízke hladiny vápnika alebo sodíka v krvi
- príznaky podobné chrípke
- hnusavé ložisko, sčervenanie kože alebo alergická kožná reakcia, pľuzgier na koži
- zmätenosť, úzkosť, depresia, nespavosť.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujúce viac ako 1 až 10 z každých 1 000 pacientov, liečených v klinických skúšaníach):

- poruchy kostnej drene
- poruchy srdca (zastavenie srdca, srdcový záchvat (infarkt), kongescia srdca, nepravidelný pulz)
- poruchy krvi (poruchy zrážania, pokles bielkovín, nízke hladiny draslíka)
- vysoká hladina cukru v krvi, zhoršenie cukrovky
- krvácanie a zápal ďasien, pľuzgier na jazyku, krvácanie z nosa
- tekutina v pľúcach, ťažkosti s dýchaním, nepríjemné (prenikavé) zvuky pri dýchaní, výtok z nosa, abnormálne nálezy na pľúcach, poruchy lymfatických žliaz
- nervozita, poruchy v myslení

- opuch okolo očí
- zvonenie v ušiach, hluchota
- štikúťanie, grganie
- zachrípnutie
- porucha funkcie obličiek
- paralýza tenkého čreva
- impotencia
- mdloby, zvýšené svalové napätie
- nezvyčajný vzostup citlivosti na dotyk alebo zmenená citlivosť na dotyk
- nezvyčajné vnemy/pocity alebo pohyby
- bolesť pri močení, pokles prietoku moču, častejšie močenia, krv v moči, neschopnosť udržať moč
- syndróm z rozpadu nádoru (metabolická porucha, ktorá môže začínať bolesťou v bokoch a krvou v moči).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ MABCAMPATH

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte MabCampať po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na papierovej škatulke a štítku ampulky. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C-8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

MabCampať sa má použiť do 8 hodín od nariadenia. Počas tejto doby sa roztok môže uchovávať pri 15 °C-30 °C alebo v chlade.

Nepoužívajte MabCampať, ak spozorujete častice alebo zmenu farby pred podávaním.

Lieky sa nemajú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník Vám zlikviduje lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo MabCampať obsahuje

Liečivo je alemtuzumab.

Jeden ml obsahuje 10 mg alemtuzumabu. Každá ampulka obsahuje 30 mg alemtuzumabu.

Ďalšie zložky sú dinátriumedetát, polysorbát 80, chlorid draselný, dihydrogénfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá MabCampať a obsah balenia

MabCampať je infúzny koncentrát, dostupný v sklenených ampulkách.

Každé balenie MabCampath obsahuje 3 ampulky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**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

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Počas prvého týždňa sa podajú 3 mg MabCampathu na 1. deň, potom 10 mg na 2. deň a potom 30 mg na 3. deň, v závislosti od tolerovania. MabCampath sa podáva v dávke 30 mg 3 krát v kalendárnom týždni každý druhý deň, až po dobu 12 týždňov.

Obsah ampuliek sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby. Ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený, ampulka sa nemá použiť.

MabCampath neobsahuje antimikrobiálne konzervačné látky, preto sa odporúča, aby sa MabCampath pripravoval za použitia aseptických techník a zriedený infúzny roztok sa má podať do 8 hodín od prípravy, a aby sa chránil pred svetlom. Potrebné množstvo obsahu ampulky sa má pridať pomocou sterilného 5 µm bezvláknového filtra s nízkou afinitou k bielkovinám do 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho roztoku chloridu sodného alebo do infúzneho roztoku glukózy (5 %). Na premiešanie roztoku sa má vak s roztokom opatrne prevracáť. Má sa postupovať opatrne, z dôvodu zabezpečenia sterility pripraveného roztoku, obzvlášť vtedy, ak neobsahuje antimikrobiálne prísady.

Do infúzneho roztoku MabCampathu sa nemajú pridávať iné lieky alebo sa súbežne podávať tou istou vnútrožilovou linkou.

Pri manipulovaní a príprave roztoku MabCampathu je potrebná opatnosť. Odporúča sa používanie latexových rukavíc a ochranných okuliarov, aby sa zabránilo expozícii v prípade rozbitia ampulky alebo iného náhodného rozliatia. S MabCampathom nemajú pracovať gravidné ženy alebo ženy, ktoré sa pokúšajú otehotnieť.

Treba dozeráť na správne zaobchádzanie s MabCampathom a jeho správnu likvidáciu. Každý rozliaty materiál alebo odpad vzniknutý z liekov sa má likvidovať spálením.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

MabCampath 30 mg/ml infúzny koncentrát Alemtuzumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je MabCampath a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete MabCampath
3. Ako používať MabCampath
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať MabCampath
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE MABCAMPATH A NA ČO SA POUŽÍVA

MabCampath sa používa na liečbu pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL), čo je zhubný nádor lymfocytov (druh bielych krviniek). Používa sa u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba kombináciami, kde sa používa fludarabín (ďalší liek používaný pri leukémii).

Liečivo v MabCampathe, alemtuzumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálna protilátka je protilátka (druh bielkoviny), ktorá bola vyvinutá na rozpoznávanie a naviazanie sa na špecifickú štruktúru (nazývanú antigén), ktorá sa vyskytuje v určitých bunkách v tele. Pri CLL sa tvorí príliš veľa lymfocytov. Alemtuzumab bol vyvinutý na naviazanie sa na glykoproteín (bielkovina, ktorá je obalená molekulami cukru), ktorý sa vyskytuje na povrchu lymfocytov. Keďže v dôsledku tejto väzby lymfocyty odumierajú, pomáha to regulovať CLL.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE MABCAMPATH

Nepoužívajte MabCampath

- keď ste alergický (precitlivý) na alemtuzumab alebo na bielkoviny podobného pôvodu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek MabCampathu (pozri časť 6 „Ďalšie informácie“). Váš lekár Vás bude podľa toho informovať
- keď máte nejakú infekciu
- keď máte HIV
- keď máte ďalší aktívny zhubný nádor
- keď ste tehotná (pozrite aj „Tehotenstvo“).

Buďte zvlášť opatrný pri používaní MabCampathu:

Ak **prvýkrát dostanete** MabCampath, môžu sa u Vás prejavovať vedľajšie účinky rýchlo po prvých infúziách (pozrite časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Tieto účinky sa budú v ďalšom priebehu liečby postupne zmierňovať.

Môžu sa Vám tiež podať:

- **steroidy, antihistaminiká alebo analgetiká** (liečba horúčky), aby pomohli zmierniť niektoré z týchto vedľajších účinkov.

Dávkovanie MabCampathu sa nebude zvyšovať, pokiaľ sa tieto účinky nezmiernia.

Liečba MabCampathom môže znížiť Vašu prirodzenú odolnosť voči infekciám

- môžu sa podať **antibiotiká** a **antivirotiká**, aby Vám zabezpečili zvýšenú ochranu.

Počas liečby MabCampathom a aspoň 2 mesiace po liečbe budete vyšetrovaný na príznaky určitého typu vírusovej infekcie nazvanej *CMV (cytomegalovírus)*.

Váš lekár Vás bude pozorne sledovať, ak

- máte **srdcové ochorenie alebo mávate bolesti na hrudi** a/alebo užívate lieky na zníženie **vysokého krvného tlaku**, pretože MabCampath môže tieto stavy zhoršiť. Pacienti s týmito stavmi sú vystavení vyššiemu riziku srdcového infarktu.
- ste boli v minulosti liečení **chemoterapiou** alebo **inými liekmi** s vysokým rizikom poškodenia srdca, Váš lekár môže u Vás počas užívania MabCampath požadovať sledovanie srdcových funkcií (ECG, srdcová frekvencia, telesná hmotnosť).
- máte ďalšie vedľajšie účinky, najčastejšie poruchy krvi spôsobené užívaním MabCampathu. Váš lekár bude sledovať účinky liečby a Vaše napredovanie pravidelnými vyšetreniami a odoberaním krvných vzoriek na analýzu.
- máte viac ako 65 rokov, pretože môžete znášať liek horšie než iní pacienti.

Počas infúzie sa môže u Vás prejaviť **alergická reakcia alebo precitlivenosť** na roztok MabCampath, najmä na bielkovinu, ktorú tento roztok obsahuje. Ak sa tak stane, Váš lekár pristúpi k primeranej liečbe.

Kvôli možnosti vzniku smrteľnej reakcie na **transfúziu** akýchkoľvek krvných prípravkov po liečbe s MabCampath sa odporúča, aby ste sa pred podaním transfúzie poradili s Vaším lekárom o **ožiarení krvných prípravkov**. Mali by ste informovať svojho lekára, ak po transfúzii zaznamenáte nejaké neobvyklé príznaky.

MabCampath sa neodporúča u detí mladších ako 17 rokov ani u pacientov s poruchami obličiek alebo pečene.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi.

Najmä **nesmiete** dostať MabCampath do 3 týždňov po ukončení užívania **iných protinádorových liekov**.

Taktiež nesmiete byť očkovaní vakcínou so živými vírusmi v priebehu liečby a minimálne 12 mesiacov po tom, čo ste vašu liečbu ukončili. Pred každým očkovaním sa poraďte so svojím lekárom.

Tehotenstvo

MabCampath sa nesmie podávať pacientkam, ktoré sú tehotné, preto ak:

- ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, máte to ihneď oznámiť svojmu lekárovi.
- ste žena a mohli by ste mať deti alebo plodný muž, máte zabrániť otehotneniu používaním účinných antikoncepčných metód skôr než začnete liečbu, počas liečby a 6 mesiacov po liečbe.

Dojčenie

Keď začínate s liečbou máte prestať dojčiť, a nesmiete znovu začať dojčiť skôr ako 4 týždne po skončení Vašej liečby a po tom, ako ste to konzultovali so svojim lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch MabCampathu na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Máte však byť opatrný, pretože sa pozorovala zmätenosť a ospalosť. Požiadajte svojho lekára o radu.

3. AKO POUŽÍVAŤ MABCAMPATH

MabCampath sa podáva pomocou infúzie (odkvapkávania) do jednej z Vašich žíl (pozrite tiež informácie určené pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov).

Vždy, keď Vám bude MabCampath podávaný, bude trvať približne 2 hodiny, kým sa dostane celý roztok do Vašej krvi.

Liečba MabCampathom môže trvať až **12 týždňov** v závislosti od Vášho napredovania.

V priebehu prvého týždňa Vám bude Váš lekár pomaly zvyšovať dávku MabCampathu, aby znížil možnosť vzniku vedľajších účinkov a umožnil Vašmu telu lepšie MabCampath znášať.

Ak pocítite skoré vedľajšie účinky, začiatkové menšie dávky sa môžu opakovať až do vymiznutia alebo zmiernenia účinkov. Lekár Vás bude pozorne sledovať a rozhodne, aké množstvo MabCampathu sú vhodné na podávanie pre Vás počas celého obdobia liečby.

Ak sa podalo viac MabCampathu, ako je odporúčené

Ak sa u Vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, Váš lekár Vás bude primerane liečiť.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj MabCampath môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Váš lekár Vám môže dať ďalšie lieky alebo zmeniť Vašu dávku na podporu zmiernenia vedľajších účinkov (pozrite časť 2 „Bud'te zvlášť opatrný“).

Vyskytli sa **závažné vedľajšie účinky**, ako sú ťažkosti s dýchaním, zápal pľúc, extrémna dýchavičnosť, mdloby, srdcový záchvat (infarkt), autoimúnne fenomény, nízke počty červených krviniek a krvných doštičiek, infekcie, krvácanie do mozgu (intrakraniálne krvácanie) so smrteľnými následkami. Ochorenia súvisiace s nadmerne aktívnym imunitným systémom, kde imunitný systém napáda vlastné telo, môže viesť k nízkemu počtu červených krviniek, nízkemu počtu krvných doštičiek a/alebo nízkemu počtu bielych krviniek a nervovým poruchám a tieto môžu mať tiež smrteľné následky. **Ak pocítite akýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.**

Testovanie ďalej preukázalo prítomnosť protilátok ničiacich červené krvinky (Coombsov test).

Veľmi časté vedľajšie účinky (pozorované aspoň u 1 z každých 10 pacientov, liečených v klinických skúšaníach):

Zvyčajne sa jeden alebo viac týchto účinkov vyskytne v priebehu prvého týždňa po začatí liečby:

- horúčka, triaška/zimnica, potenie, nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, nízky krvný tlak, nízke počty bielych/červených krviniek, infekcie, vrátane zápalu pľúc a otravy krvi, podráždenie a/alebo tvorba pľuzgierov v oblasti úst, nízke počty krvných doštičiek, únava, vyrážky, svrbenie, červené zvýšené útvary na pokožke, dýchavičnosť, bolesti hlavy, hnačka a strata chuti do jedla.

Väčšinou ide len o mierne alebo stredne závažné ťažkosti, ktoré v ďalšom priebehu liečby postupne vymiznú.

Časté vedľajšie účinky (postihujúce 1 až 10 z každých 100 pacientov, liečených v klinických skúšaníach) patria:

- vysoký krvný tlak, zrýchlený alebo spomalený pulz, búšenie srdca, sťahy krvných ciev
- červeň v tvári, modriny na koži
- zmeny chuti
- znížený cit pre hmat
- závrat, pocity točenia, mdloby, tras alebo trhavé pohyby, pocity nepokoja
- zápal oka (napr. zápal spojoviek)
- mravčenie alebo pocity pálenia na koži
- abnormálna funkcia pečene, zápcha, poruchy trávenia, nadúvanie
- zápal, podráždenie a/alebo pocit zovretia na pľúcach, hrdle a/alebo prínosových dutinách, nízke okysličenie orgánov, kašeľ, vykašliavanie krvi
- brušné krvácanie (napr. do žalúdka alebo čriev)
- reakcie v mieste vpichu zahŕňajú sčervenanie, opuch, bolesť, podliatiny, zápal
- celkový pocit choroby, slabosť, bolesti na rôznych miestach tela (svaly, chrbát, hrud', kosti, kĺby, žalúdok a črevá)
- zníženie hmotnosti, odvodnenie, smäd, opúchanie dolnej časti nôh, pocity zmien teploty, nízke hladiny vápnika alebo sodíka v krvi
- príznaky podobné chrípke
- hnisavé ložisko, sčervenanie kože alebo alergická kožná reakcia, pľuzgiere na koži
- zmätenosť, úzkosť, depresia, nespavosť.

Menej časté vedľajšie účinky (postihujúce viac ako 1 až 10 z každých 1 000 pacientov, liečených v klinických skúšaníach):

- poruchy kostnej drene
- poruchy srdca (zastavenie srdca, srdcový záchvat (infarkt), kongescia srdca, nepravidelný pulz)
- poruchy krvi (poruchy zrážania, pokles bielkovín, nízke hladiny draslíka)
- vysoká hladina cukru v krvi, zhoršenie cukrovky
- krvácanie a zápal d'asien, pľuzgiere na jazyku, krvácanie z nosa
- tekutina v pľúcach, ťažkosti s dýchaním, nepríjemné (prenikavé) zvuky pri dýchaní, výtok z nosa, abnormálne nálezy na pľúcach, poruchy lymfatických žliaz
- nervozita, poruchy v myslení
- opuch okolo očí
- zvonenie v ušiach, hluchota
- štikútanie, grganie
- zachrípnutie
- porucha funkcie obličiek
- paralýza tenkého čreva

- impotencia
- mdloby, zvýšené svalové napätie
- nezvyčajný vzostup citlivosti na dotyk alebo zmenená citlivosť na dotyk
- nezvyčajné vnemy/pocity alebo pohyby
- bolesť pri močení, pokles prietoku moču, častejšie močenia, krv v moči, neschopnosť udržať moč
- syndróm z rozpadu nádoru (metabolická porucha, ktorá môže začínať bolesťou v bokoch a krvou v moči)

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ MABCAMPATH

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte MabCampath po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na papierovej škatuľke a na štítku injekčnej liekovky. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C-8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

MabCampath sa má použiť do 8 hodín od nariadenia. Počas tejto doby sa roztok môže uchovávať pri 15°C-30°C alebo v chlade.

Nepoužívajte MabCampath, ak spozorujete častice alebo zmenu farby pred podávaním.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník Vám zlikviduje lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo MabCampath obsahuje

Liečivo je alemtuzumab.

Jeden ml obsahuje 30 mg alemtuzumabu. Každá injekčná liekovka obsahuje 30 mg alemtuzumabu.

Ďalšie zložky sú dinátriumedetát, polysorbát 80, chlorid draselný, dihydrogénfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogénfosforečnan sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá MabCampath a obsah balenia

MabCampath je infúzny koncentrát, dostupný v sklenených injekčných liekovkách.

Každé balenie MabCampath obsahuje 3 injekčné liekovky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Počas prvého týždňa sa podajú 3 mg MabCampathu na 1. deň, potom 10 mg na 2. deň a potom 30 mg na 3. deň, v závislosti od tolerovania. MabCampath sa podáva v dávke 30 mg 3 krát v kalendárnom týždni každý druhý deň, až po dobu 12 týždňov.

Obsah injekčných liekoviek sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby. Ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený, injekčná liekovka sa nesmie použiť.

MabCampath neobsahuje antimikrobiálne konzervačné látky, preto sa odporúča, aby sa MabCampath pripravoval za použitia aseptických techník a zriedený infúzny roztok sa má podať do 8 hodín od prípravy, a aby sa chránil pred svetlom. Potrebné množstvo obsahu injekčnej liekovky sa má pridať pomocou sterilného 5 µm bezvláknového filtra s nízkou afinitou k bielkovinám do 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho roztoku chloridu sodného alebo do infúzneho roztoku glukózy (5%). Na premiešanie roztoku sa má vak s roztokom opatrne prevracat'. Má sa postupovať opatrne, z dôvodu zabezpečenia sterility pripraveného roztoku, obzvlášť vtedy, ak neobsahuje antimikrobiálne prísady

Do infúzneho roztoku MabCampathu sa nesmú pridávať iné lieky alebo sa súbežne podávať tou istou vnútrožilovou linkou.

Pri manipulovaní a príprave roztoku MabCampathu je potrebná opatnosť. Odporúča sa používanie latexových rukavíc a ochranných okuliarov, aby sa zabránilo expozícii v prípade rozbitia injekčnej liekovky alebo iného náhodného rozliatia. S MabCampathom nesmú pracovať gravidné ženy alebo ženy, ktoré sa pokúšajú otehotnieť.

Treba dozerat' na správne zaobchádzanie s MabCampathom a jeho správnu likvidáciu. Každý rozliaty materiál alebo odpad vzniknutý z liekov sa má zlikvidovať spálením.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie