

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. IME ZDRAVILA

MabCampath 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 10 mg alemtuzumaba.

Ena ampula vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

Alemtuzumab je z genskim inženirstvom pridobljeno humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, specifično za 21-28 kD površinski glikoprotein limfocitov (CD52). Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (jajčnik kitajskega hrčka) v hranilnem mediju.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
Brezbarven do rahlo rumen koncentrat

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MabCampath je indicirano za zdravljenje bolnikov z B-celično kronično limfocitno levkemijo (B-KLL), za katere kemoterapija s fludarabinom ni primerna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom MabCampath mora potekati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri onkološkem zdravljenju.

Odmerjanje

Prvi teden zdravljenja je treba odmerke zdravila MabCampath postopoma povečevati: 1. dan 3 mg, 2. dan 10 mg in 3. dan 30 mg, pod pogojem, da bolnik vsak odmerek dobro prenaša. Pozneje je priporočeni odmerek 30 mg na dan, apliciran trikrat na teden vsak drugi dan, največ 12 tednov.

Pri večini bolnikov se lahko odmerek postopoma povečuje 3 do 7 dni do 30 mg. Če pa se pri 3- ali 10- mg odmerkih pojavijo akutni zmerni do hudi neželeni učinki, kot so hipotenzija, okorelost, zvišana telesna temperatura, težko dihanje, mrzlica, izpuščaji ali bronhospazem (nekateri od njih nastanejo lahko zaradi sproščanja citokinov), je treba odmerek ponavljati vsak dan, dokler ga bolnik ne prenaša dobro; šele potem pride v poštev nadaljnje povečanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

Povprečno zdravljenje bolnikov traja 11,7 tednov, za predhodno zdravljene bolnike pa 9 tednov.

Ko bolnik izpolni vsa laboratorijska in klinična merila popolnega odziva, je treba uporabo zdravila MabCampath prekiniti in bolnika nadzorovati. Če se bolnikovo stanje izboljša (t.j. doseže delen odziv ali stabilno bolezen) in potem za 4 tedne ali več nastopi obdobje brez nadaljnjega izboljšanja, je treba uporabo zdravila MabCampath prekiniti in bolnika nadzorovati. Zdravljenje je treba prekiniti, če se pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Sočasno uporabljena zdravila

Premedikacija

Premedikacijo s peroralnimi ali intravenskimi steroidi, primernim antihistaminikom in analgetikom je treba izvesti 30 - 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila MabCampath med stopnjevanjem in kot je klinično indicirano v nadaljevanju (glejte poglavje 4.4).

Profilaktični antibiotiki

Med zdravljenjem in po njem morajo vsi bolniki redno prejemati antibiotike in antivirusna zdravila (glejte poglavje 4.4).

Smernice za prilagoditev odmerjanja

Za resno limfopenijo zaradi mehanizma delovanja zdravila MabCampath ni priporočljivih sprememb odmerkov.

V primeru resne okužbe ali hudih hematoloških toksičnih učinkov je treba zdravilo MabCampath prekiniti, dokler zaplet ne mine. Uporabo zdravila MabCampath je priporočljivo prekiniti pri bolnikih, ki se jim število trombocitov zmanjša na $< 25.000/\mu\text{l}$ ali jim absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count) pade na $< 250/\mu\text{l}$. Zdravljenje z zdravilom MabCampath se lahko ponovno začne, ko okužba ali toksični učinki minejo. Uporabo zdravila MabCampath je treba trajno prenehati, če pride do pojava avtoimunske anemije ali avtoimunske trombocitopenije. Naslednja preglednica prikazuje postopke, ki se priporočajo za prilagoditev odmerka po pojavu hematoloških toksičnih učinkov med zdravljenjem.

<u>Hematološke vrednosti</u>	<u>Prilagoditev odmerka*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ in/ali število trombocitov $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prvi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko je vrednost ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ in število trombocitov $\geq 50.000/\mu\text{l}$, se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 30 mg.
Drugi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko je vrednost ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ in število trombocitov $\geq 50.000/\mu\text{l}$, se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 10 mg.
Tretji pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba trajno prenehati.
$\geq 50\%$ zmanjšanje od začetne vrednosti pri bolnikih z začetnim zdravljenjem, pri katerih je bila na začetku vrednost ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ in/ali število trombocitov $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prvi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko se vrednost(i) vrne(jo) na začetno (e) vrednost(i), se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 30 mg.
Drugi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko se vrednost(i) vrne(jo) na začetno (e) vrednost(i), se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 10 mg.
Tretji pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba trajno prenehati.

*Če je bilo zdravljenje prekinjeno ≥ 7 dni, je treba zdravljenje z zdravilom MabCampath ponovno začeti z odmerkom 3 mg in ga postopoma povečevati do 10 mg ter nato do 30 mg, če ga bolnik prenaša

Posebne skupine bolnikov

Starejši (nad 65 let starosti)

Priporočila so enaka zgoraj navedenim priporočilom za odrasle. Bolnike je treba natančno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Študij niso izvedli.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MabCampath pri otrocih, mlajših od 17 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Raztopino zdravila MabCampath je treba pripraviti po navodilih, navedenih v poglavju 6.6. Vse odmerke je treba intravensko infundirati v približno 2 urah.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za alemtuzumab, murine beljakovine ali katerokoli pomožno snov,
- aktivne sistemske okužbe,
- HIV,
- aktivni drugi malignomi,
- nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med akutnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo med začetnim stopnjevanjem odmerka (nekateri od njih se pojavijo zaradi sproščanja citokinov), so hipotenzija, mrzlica/okorelost, zvišana telesna temperatura, težko dihanje in izpuščaji. Med dodatne učinke spadajo slabost, koprivnica, bljuvanje, utrujenost, dispneja, glavoboli, urtikarija, driska in bronhospazem. Pogostnost učinkov zaradi infundiranja je bila največja v prvem tednu zdravljenja, v drugem ali tretjem tednu zdravljenja pa je neželenih učinkov manj pri bolnikih, ki so se z zdravilom MabCampath predhodno že zdravili ali pa so šele začeli z zdravljenjem z zdravilom MabCampath.

Če so ti učinki zmerni do hudi, je treba zdravljenje pred nadaljnim stopnjevanjem odmerka nadaljevati z enakim odmerkom in ustrezno premedikacijo, dokler bolnik odmerka ne prenaša dobro. Če je zdravljenje prekinjeno za več kot 7 dni, je treba zdravljenje z zdravilom MabCampath ponovno začeti s postopnim povečevanjem odmerka.

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo MabCampath, se je pojavljala prehodna hipotenzija. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z ishemično boleznijo srca, angino pectoris in/ali bolnikov, ki dobivajo antihipertenzivna zdravila. V tej populaciji bolnikov so v povezavi z infundiranjem zdravila MabCampath ugotavljali miokardni infarkt in zastoj srca.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s potencialno kardiotsičnimi zdravili, je treba oceniti srčno funkcijo in jo redno spremljati (npr. ehokardiografija, srčna frekvenca in telesna masa).

V obdobju povečevanja odmerka je od 30 do 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila MabCampath in kot je klinično indicirano priporočljiva premedikacija s peroralnimi ali intravenskimi steroidi. Ko je doseženo željeno povečanje odmerka, lahko steroide nehate uporabljati, če je to primerno. Poleg tega je mogoče uporabiti peroralen antihistaminik, npr. 50 mg difenhidramina, in analgetik, npr. 500 mg paracetamola. Če akutna reakcija zaradi infundiranja ne izzveni, je možno čas infundiranja podaljšati do 8 ur od priprave raztopine zdravila MabCampath.

Hudo zmanjšanje števila limfocitov je pričakovan farmakološki učinek zdravila MabCampath; je neizogibno in je lahko dolgotrajno. Število celic T CD4 in CD8 začne med zdravljenjem naraščati od 8. - 12. tedna in se še naprej izboljšuje več mesecev po koncu zdravljenja. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo MabCampath kot zdravilo prvega izbora, se je število celic CD4+ vrnilo na število 200 celic/ μ l v 6 mesecih po končanem zdravljenju, v 2 mesecih po zdravljenju pa se je povprečno število celic dvignilo na 183 celic/ μ l. Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravilom MabCampath, je srednja vrednost trajanja, da doseže raven 200 celic/ μ l, 2 meseca po zadnji infuziji zdravila MabCampath, vendar lahko traja več kot 12 mesecev, da se število približa ravni pred zdravljenjem. Bolniki so zaradi tega lahko dovzetni za oportunistične okužbe. Med zdravljenjem je nadvse priporočljivo uvesti protimikrobno zaščito (npr. trimetoprim/sulfametoksazol 1 tableto dvakrat na dan, trikrat na teden, ali drugo zaščito proti pljučnici zaradi *Pneumocystis jiroveci* (PCP) ter učinkovito peroralno sredstvo proti herpesu, npr. 250 mg famciklovirja dvakrat na dan). Po koncu zdravljenja z zdravilom MabCampath je treba z zaščito nadaljevati še najmanj 2 meseca ali dokler število celic CD4+ ne doseže 200 celic/ μ l ali več, do česar pride prej.

Po zdravljenju z več kemoterapevtiki ali biološkimi zdravili obstaja možnost povečanega tveganja za zaplete, povezane z okužbami.

Zaradi možnosti pojava s transfuzijo povezane bolezni presadka proti gostitelju, je priporočljivo da bolniki, ki so bili zdravljeni z zdravilom MabCampath, dobijo obsevane krvne izdelke.

Pozitivnost na asimptomatsko laboratorijsko citomegalovirusno viremijo (CMV) še ni nujno resna okužba, ki predvideva prekinitev zdravljenja. Bolnike s simptomatskimi okužbami s CMV je treba med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še vsaj dva meseca po končanem zdravljenju redno klinično spremljati.

V obdobju od 5 - 8 tednov po začetku zdravljenja se zelo pogosto pojavi prehodna nevtropenija 3. ali 4. stopnje. V prvih dveh tednih zdravljenja se zelo pogosto pojavi prehodna trombocitopenija 3. ali 4. stopnje, ki se pri večini bolnikov kasneje izboljša. Zato je potrebno hematološko nadzorovanje bolnikov. Če se pojavi huda hematološka toksičnost, je treba zdravljenje z zdravilom MabCampath prekiniti, dokler zaplet ne mine. Zdravljenje se lahko znova začne, ko hematološki toksični učinki minejo (glejte poglavje 4.2). Uporabo zdravila MabCampath je treba trajno prekiniti, če pride do pojava avtoimunske anemije ali avtoimunske trombocitopenije.

Med zdravljenjem z zdravilom MabCampath je treba v rednih presledkih določati celotno krvno sliko in število trombocitov; določanje mora biti pogostejše pri bolnikih, pri katerih se pojavijo citopenije.

Reden in sistematičen nadzor ekspresije CD52 ni mišljen kot del vsakdanje klinične prakse. Pred odločitvijo o ponovnem zdravljenju pa je smiselno potrditi ekspresijo CD52. Iz podatkov, ki so na voljo o bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom MabCampath zdravljenje prvega izbora, izgube ekspresije CD52 med napredovanjem bolezni ali ob smrti ni mogoče opaziti.

Bolniki lahko doživijo alergijske ali preobčutljivostne reakcije na zdravilo MabCampath in na murina ali himerna monoklonska protitelesa.

Za primer reakcij med uporabo zdravila morajo biti na razpolago zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij kot tudi pripravljenost za izvajanje nujnih ukrepov (glejte poglavje 4.2).

Moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Študij, ki bi specifično proučile vpliv starosti na odstranjevanje in toksičnost zdravila MabCampath, niso izvedli. Na splošno starejši bolniki (starejši od 65 let) citotoksično zdravljenje prenašajo slabše kot mlajši posamezniki. Ker se KLL ponavadi pojavlja pri starejših, je treba te bolnike natančno nadzorovati (glejte poglavje 4.2). V študijah, ki so vključevale predhodno nezdravljene bolnike (zdravljenje prvega izbora) in pri že predhodno zdravljenih bolnikih ni mogoče opaziti znatnih razlik v varnosti ali učinkovitosti, povezanih s starostjo; vendar pa so podatki omejeni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kljub temu, da študij medsebojnega delovanja zdravil z zdravilom MabCampath niso izvedli, znanih klinično pomembnih interakcij zdravila MabCampath z drugimi zdravili ni. Ker je zdravilo MabCampath rekombinantni humaniziran protein, ni pričakovati medsebojne interakcije med zdraviloma in posredovanim P450. Vendar zdravila naj ne bi uporabljali prej kot 3 tedne pred oz. po drugih kemoterapevtikih.

Priporočljivo je, da bolniki vsaj 12 mesecev po zdravljenju z zdravilom MabCampath niso cepljeni z živimi virusnimi cepivi, čeprav to niso preučevali. Zmožnosti za sprožitev primarnega ali anamnestičnega humoralnega odziva na katerokoli cepivo niso preučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo MabCampath je kontraindicirano med nosečnostjo. Znano je, da človeški IgG prehajajo skozi placento; tudi zdravilo MabCampath lahko prehaja skozi placento ter tako povzroči izčrpanje limfocitov B in T pri plodu. Študij o vplivu zdravila MabCampath na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Ni znano, ali lahko izpostavljenost nosečnice zdravilu MabCampath škoduje plodu.

Moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo MabCampath pri ljudeh izloča v materino mleko. Če je zdravljenje potrebno, je treba med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in vsaj še 4 tedne po njem dojenje prekiniti.

Plodnost

Ni dokončnih študij o zdravilu MabCampath, ki bi ocenjevale njegov vpliv na plodnost. Ni znano, ali zdravilo MabCampath vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Potrebna je previdnost, ker so pri bolnikih poročali o pojavu zmedenosti in zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

V preglednicah so navedeni neželeni učinki glede na organske sisteme po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Za opis neke reakcije in njenih sinonimov ter povezanih stanj je uporabljen najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Pogostnosti so določene kot zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10.000$). Za učinke, ki se pojavljajo manj

pogosto, podatki zaradi velikosti študijske populacije niso na voljo; n=147 za predhodno nezdravljene bolnike (zdravljenje prvega izbora), in n=149 za predhodno že zdravljene bolnike.

Najpogostejši neželeni učinki pri zdravlilu Mabcampath so: reakcije zaradi infundiranja (zvišana telesna temperatura, mrzlica, hipotenzija, urtikarija, navzeja, izpuščaj, tahikardija, dispneja), citopenije (nevtropenija, limfopenija, trombocitopenija, anemija), okužbe (citomegalovirusna viremija (CMV), okužba s CMV, druge okužbe), prebavni simptomi (navzeja, bruhanje, bolečine v trebuhu) in nevrološki simptomi (nespečnost, tesnoba). Najpogostejši resni neželeni učinki so citopenije, reakcije zaradi infundiranja in imunosupresija/okužbe.

Neželeni učinki pri predhodno nezdravljenih bolnikih (zdravljenje prvega izbora)

Podatki o varnosti pri bolnikih, ki so se zdravili (zdravljenje prvega izbora) zaradi B-KLL, temeljijo na neželenih učinkih, ki so jih opazili v randomiziranem, nadzorovanem kliničnem preskušanju z zdravilom MabCampath (kot monoterapija) v katerega je bilo vključenih 147 bolnikov. Zdravilo v odmerku 30 mg so dobivali trikrat tedensko intravensko do 12 tednov, vključno z obdobjem povečevanja odmerka. Neželeni učinki so se pojavili pri približno 97 odstotkih predhodno nezdravljenih bolnikov (zdravljenje prvega izbora); najpogostejše so se neželeni učinki pojavili v prvem tednu zdravljenja.

Neželeni učinki se lahko pojavijo v vsaki skupini (glede na pogostnost) med zdravljenjem ali v 30 dneh po končanem zdravljenju z zdravilom MabCampath. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
Infekcije in parazitske bolezni	citomegalovirusna viremija	pljučnica	sepsa
	okužba s citomegalovirusom	bronhitis	stafilokokna bakteriemija
		faringitis	tuberkuloza
		oralna kandidoza	bronhopnevmonija
			herpes ophtalmicus
			beta hemolitična streptokokna okužba
			kandidoza
			kandidoza spolovil
			vnetje sečil
			vnetje mehurja
			glivične okužbe
			nazofaringitis
			rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		febrilna nevtropenija	agranulocitoza
		nevtropenija	limfopenija
		levkopenija	limfadenopatija
		trombocitopenija	epistaksa
		anemija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija
			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje telesne mase	sindrom razpada tumorja
			hiperglikemija
			zmanjšane vrednosti beljakovin
			anoreksija
Psihiatrične motnje		anksioznost	
Bolezni živčevja		omedlevica	vrtočlavica
		omotičnost	
		tremor	
		parestezija	
		hipestezija	
		glavoboli	
Očesne bolezni			konjunktivitis
Srčne bolezni		cianoza	srčni zastoj
		bradikardija	miokardni infarkt
		tahikardija	angina pectoris
		sinusna tahikardija	atrijska fibrilacija
			supraventrikularna aritmija
			sinusna bradikardija
			supraventrikularna ekstrasistola
Žilne bolezni	hipotenzija	hipertenzija	ortostatska hipotenzija
			vročinski obliv
			rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega		bronhospazem	hipoksija
		dispneja	pleuralna efuzija
			disfonija

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
prostora			rinoreja
Bolezni prebavil	slabost	bljuvanje	ileus
		trebušne bolečine	neprijeten občutek v ustih
			neprijeten občutek v trebuhu
			driska
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	alergijski dermatitis	srbeč izpuščaj
	izpuščaj	pruritus	makularni izpuščaj
		hiperhidroza	eritematozni izpuščaj
		eritem	dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	bolečine v kosteh
		mišičnoskeletne bolečine	artralgija
		bolečine v hrbtu	mišičnoskeletne bolečine v prsnem košu
			mišični krči
Bolezni ledvic in sečil			zmanjšan tok seča
			disurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	utrujenost	vnetje sluznice
	mrzlica	astenija	eritem na mestu aplikacije
			lokaliziran edem
			edem na mestu aplikacije
			slabotnost

Najpogosteje so poročali o akutnih reakcijah zaradi infundiranja kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, navzeja, bruhanje, hipotenzija, utrujenost, izpuščaj, urtikarija, dispneja, glavobol, srbenje in driska. Večina teh reakcij je bilo blagih do zmernih. Akutne reakcije zaradi infundiranja se običajno pojavijo v prvem tednu zdravljenja in postopoma izzvenijo. Reakcije zaradi infundiranja tretje in četrte stopnje se redko pojavijo v prvem tednu zdravljenja.

Neželeni učinki pri predhodno že zdravljenih bolnikih

Podatki o varnosti za predhodno že zdravljene bolnike z B-KLL temeljijo na 149 bolnikih, vključenih v neprimerjalne študije zdravila MabCampath (študija 1, 2 in 3). Pri več kot 80 odstotkih predhodno zdravljenih bolnikov so bili neželeni učinki pričakovani; najpogosteje so se neželeni učinki pojavili v prvem tednu zdravljenja.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa	okužba s citomegalovirusom	bakterijska okužba
	pljučnica	okužba s <i>Pneumocystis jiroveci</i>	virusna okužba
	herpes simplex	pljučnica	glivični dermatitis
		glivične okužbe	laringitis
		kandidoza	rinitis
		herpes zoster	onihomikoza
		ognojek	
		vnetje sečil	

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
		sinusitis	
		bronhitis	
		vnetje zgornjih dihalnih poti	
		faringitis	
		okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)			limfomu podobna bolezen
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	granulocitopenija	febrilna nevtropenija	aplazija kostnega mozga
	trombocitopenija	pancitopenija	diseminirana intravaskularna koagulacija
	anemija	levkopenija	hemolitična anemija, znižanje haptoglobina
		limfopenija	depresija kostnega mozga
		purpura	epistaksa
			krvavitev iz dlesni
			nenormalne vrednosti hematoloških testov
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije
			hude anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	hiponatriemija	hipokaliemija
		hipokalciemija	poslabšanje sladkorne bolezni
		zmanjšanje telesne mase	
		dehidracija	
		žeja	
Psihiatrične motnje		zmedenost	depersonalizacija
		anksioznost	osebnostna motnja
		depresija	blodnje
		zaspanost	impotenca
		nespečnost	Živčnost
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavičica	omedlevica
		omotica	motnje ravnotežja
		tremor	distonija
		parestezija	hiperestezija
		hipoestezija	nevropatija
		hiperkinezija	motnje okusa
		izguba okusa	
Očesne bolezni		konjunktivitis	endoftalmitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			naglušnost
			tinitus
Srčne bolezni		palpitacije	zastoj srca

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
		tahikardija	miokardni infarkt
			atrijska fibrilacija
			supraventrikularna tahikardija
			aritmija
			bradikardija
			nenormalen EKG
Žilne bolezni	hipotenzija	hipertenzija	periferna ishemija
		vazospazem	
		zardevanje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	hipoksija	stridor
		hemoptiza	stiskanje v grlu
		bronhospazem	pljučni infiltrat
		kašelj	plevralni izliv
			oslabitev dihalnih šumov
			bolezn dihal
Bolezni prebavil	bljuvanje	gastrointestinalna krvavitev	gastroenteritis
	slabost	ulcerativni stomatitis	ulceracija jezika
	driska	stomatitis	gingivitis
		bolečine v trebuhu	kolcanje
		dispepsija	riganje
		zaprtje	suha usta
		flatulenca	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalno delovanje jeter	
Bolezni kože in podkožja	pruritus	bulozen eksantem	makulopapulozni izpuščaj
	urtikarija	eritematozni izpuščaj	kožne spremembe
	izpuščaj		
	hiperhidroza		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija	bolečine v nogah
		mialgija	hipertonija
		skeletne bolečine	
		bolečine v hrbtu	
Bolezni ledvic in sečil			hematurija
			urinska inkontinenca
			zmanjšan tok seča
			poliurija
			motnje delovanja ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mrzlica	bolečine v prsnem košu	pljučni edem
	zvišana telesna temperatura	gripi podobni simptomi	periferni edemi
	utrujenost	mukozitis	periorbitalni edem
		edemi v ustih	ulceracija sluznice
		edemi	podplutba na mestu aplikacije
		astenija	dermatitis na mestu aplikacije

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
		slabotnost	bolečine na mestu aplikacije
		motnje v zaznavanju temperature	
		reakcija na mestu aplikacije	
		bolečine	

Neželeni učinki, o katerih so poročali med postmarketinškim spremljanjem

Infuzijske reakcije: Poročali so o resnih in včasih usodnih reakcijah, vključno z bronhospazmom, hipoksijo, sinkopo, pljučnimi infiltrati, akutnim sindromom dihalne stiske (ARDS), zastojem dihanja, miokardnim infarktom, aritmijami, akutnim srčnim popuščanjem in zastojem srca. Po uporabi zdravila MabCampath so poročali o hudih anafilaktičnih in drugih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom in angioedemi. Te simptome je mogoče preprečiti ali ublažiti s premedikacijo in stopnjevanjem odmerka (glejte poglavje 4.4).

Infekcijske in parazitske bolezni: Med postmarketinškim spremljanjem so se pojavile resne in včasih usodne virusne (npr. adenovirusi, parainfluenca, hepatitis B, progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)), bakterijske (vključno s tuberkulozo in atipičnimi mikobakteriozami, nokardiozo), protozojske (npr. toksoplazma gondii) in glivične okužbe (npr. rinocerebralne mukormikoze), vključno s tistimi, ki so posledica reaktiviranja latentnih okužb. Kaže, da priporočena protimikrobna zaščita učinkovito zmanjša tveganje za PCP in okužbo s herpes zostrom (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o z EBV povezanimi limfoproliferativnimi boleznimi, ki so bile v nekaterih primerih smrtno.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: Poročali so o hudih krvavitvah.

Bolezni imunskega sistema: Poročali so o resnih in včasih usodnih avtoimunskih pojavih (npr. avtoimska hemolitična anemija, avtoimska trombocitopenija, aplastična anemija, kronična oblika Guillain-Barréjevega sindroma, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija). Poročali so tudi o pozitivnem Coombsovem testu in pojavu bolezni presadka proti gostitelju.

Presnovne in prehranske motnje: poročali so o sindromu razpada tumorja s smrtnim izidom.

Bolezni živčevja: pri bolnikih s trombocitopenijo je prišlo do intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom.

Srčne bolezni: poročali so o kongestivnem srčnem popuščanju, kardiomiopatiji ali znižanem iztisnem deležu pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s potencialno kardiotsičnimi zdravili.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki so dobili ponavljajoče posamezne odmerke do 240 mg zdravila MabCampath. Pogostnost neželenih učinkov 3. in 4. stopnje, npr. zvišane telesne temperature, hipotenzije in anemije, je pri teh bolnikih lahko večja. Za zdravilo MabCampath ni znanega specifičnega antidota. Zdravljenje obsega prekinitev zdravljenja z zdravilom MabCampath in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična sredstva, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC04.

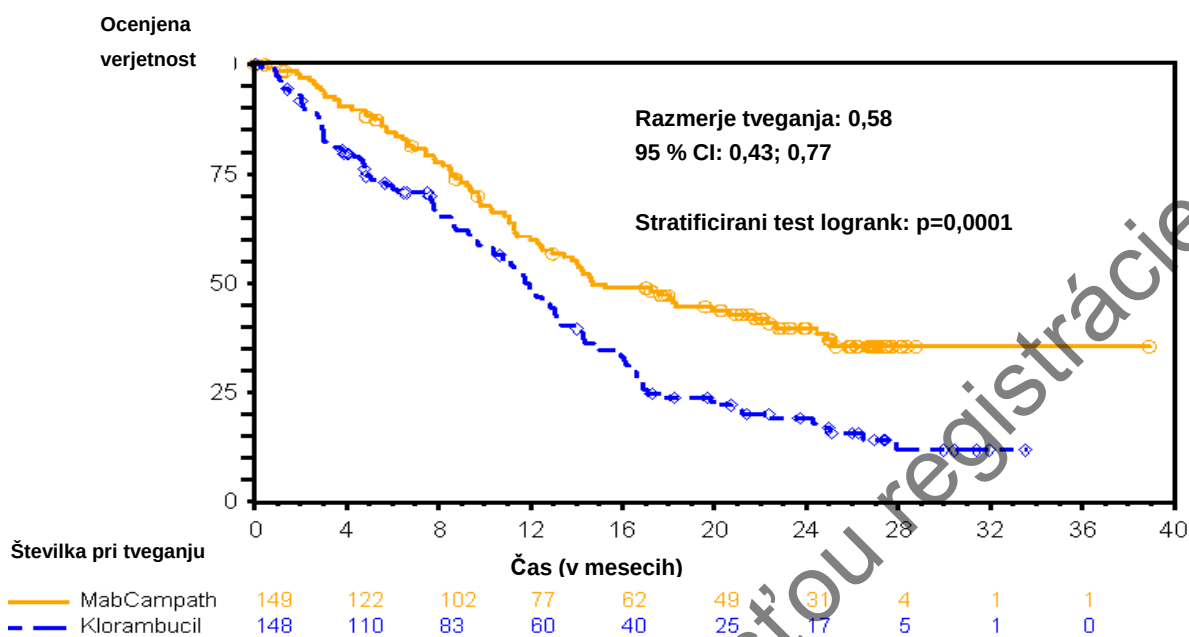
Alemtuzumab je z genskim inženirstvom pridobljeno humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, specifično za 21-28 kD površinski glikoprotein limfocitov (CD52), izražen predvsem na površini normalnih in malignih limfocitov B in T v periferni krvi. Alemtuzumab je pridobljen z vstavitvijo šestih predelov, ki določajo komplementarnost, s podganjega monoklonskega protitelesa IgG2a v človeško imunoglobulinsko molekulo IgG1.

Alemtuzumab povzroči lizo limfocitov z vezavo na CD52, močno izražen nemodulacijski antigen, prisoten na površini skoraj vseh limfocitov B in T, pa tudi monocitov, timocitov in makrofagov. To protitelo posreduje lizo limfocitov z vezavo komplementa in celično posredovano citotoksičnostjo, odvisno od protiteles. Antigen so odkrili tudi na majhnem odstotku (< 5 %) granulocitov, ne pa na eritrocitih ali trombocitih. Kaže, da alemtuzumab ne okvari hematopoetskih matičnih celic ali izvornih celic.

Predhodno nezdravljeni bolniki s B-KLL (zdravljenje prvega izbora)

Ocena varnosti in učinkovitosti zdravila MabCampath je bila narejena pri randomiziranih predhodno nezdravljenih bolnikih s stadijem bolezni po Raiju I-IV B-KLL v 3. fazi, ki potrebujejo zdravljenje (4. študija). Izkazalo se je, da je zdravilo MabCampath boljše kot klorambucil, kar je razvidno iz meritev v prvi končni točki merjenja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (oglejte si sliko 1).

Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni v študiji predhodno nezdravljenih bolnikov (zdravljenje prv ega izbora) (glede na skupino zdravljenja)



Sekundarni cilji vključujejo popolni odziv (CR) in celokupni odziv (CR ali delni odziv) po kriterijih 1996 NCIWG za trajanje odziva, časa do alternativnega zdravljenja in varnost obeh načinov zdravljenja.

Pregled populacije in rezultatov predhodno nezdravljenih bolnikov

Neodvisen pregled stopnje odzivnosti in trajanje			
	MabCampath n=149	Klorambucil n=148	Vrednost P
Mediana starosti (leta)	59	60	ni veljavno
Stadij po Raiju RAI III/IV	33,6 %	33,1 %	ni veljavno
Celokupni odziv	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Popoln odziv	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
Negativen MRD****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Delni odziv	59,1 %	53,4 %	ni veljavno
Trajanje odziva**, CR ali PR (mesece)	N=124 16,2	N=82 12,7	ni veljavno
Mediana vrednost K-M (95 % verjetnostni interval)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Čas do alternativnega zdravljenja (mesece)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Mediana vrednost K-M (95 % interval zaupanja)			

*Pearsonov preskus korelacije ali preskus pomembnosti

**Trajanje najboljšega odziva

***dnevnik stopenj, razvrščen glede na skupine po Raiju (stadij I-II vs. III-IV)

****glede na 4-barvni pretok

Citogenetska analiza predhodno nezdravljenih bolnikov z B-KLL

Citogenetski profil B-KLL je pomemben pri prognozi bolezni in glede na ta profil je mogoče predvideti odziv na določeno zdravljenje. Od predhodno nezdravljenih bolnikov (n=282), za katere so bili razpoložljivi osnovni citogenetski (FISH) podatki v študiji 4, je mogoče pri 82 % opaziti kromosomske spremembe, 18 % pa jih ima normalen kariotip. Kromosomske spremembe so bile razvrščene glede na Döhnerjev hierarhični model. Izmed tako z zdravilom MabCampath kot s klorambucilom zdravljenih bolnikov je bilo 21 bolnikov z izbrisom 17p, 54 bolnikov z izbrisom 11q, 34 bolnikov s trisomijo 12, 51 bolnikov z normalnim kariotipom in 67 bolnikov izključno z izbrisom kariotipa 13q.

Celokupni odziv na zdravljenje je višji pri bolnikih s katerikoli izbrisom 11q (87 % proti 29 %, $p<0,0001$) in izključno izbrisom 13q (91 % proti 62 %, $p=0,0087$), zdravljenih z zdravilom MabCampath v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom klorambucil. Trend povečevanja ORR je mogoče opaziti pri bolnikih z izbrisom 17p, zdravljenih z zdravilom MabCampath (64 % proti 20 %, $p=0,0805$). Popolna opustitev je bila prav tako boljša pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath, z izključnim izbrisom 13q (27 % proti 0 %, $p=0,0009$). Srednja vrednost PFS pri bolnikih z izključnim izbrisom 13q je bila boljša, če so bili bolniki zdravljeni z zdravilom MabCampath (24,4 proti 13,0 mesecev; $p=0,0170$, razvrščeno glede na stadije po Raiju). Nagnjenje proti izboljšani vrednosti PFS je mogoče opaziti pri bolnikih z izbrisom 17p, trisomijo 12 in normalnim kariotipom, ki zaradi majhne vzorčne skupine ni tako pomemben.

Ugotavljanje CMV s PCR (verižna reakcija s polimerazo)

V randomiziranem, nadzorovanem kliničnem preskušanju predhodno nezdravljenih (zdravljenje prvega izbora) bolnikov (študija 4) so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath, za ugotavljanje CMV vsak teden uporabljali PCR od začetka do konca zdravljenja ter vsaka dva tedna v prvih dveh mesecih po zdravljenju. V tej študiji so poročali le o asimptomatsko pozitivnem PCR samo za CMV pri 77/147 (52,4 %) bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath; simptomatska okužba s CMV je bila opažena manj pogosto pri 23/147 bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath (16 %). 36/77 (46,8 %) od teh bolnikov, zdravljenih z zdravilom MabCampath, ki so bili PCR asimptomatsko pozitivni na CMV, je prejelo protivirusno zdravljenje, pri 47/77 (61 %) teh bolnikov pa so zdravljenje z zdravilom MabCampath prekinili. Za prisotnost asimptomatskega pozitivnega PCR na CMV ali simptomatskega pozitivnega PCR na okužbo s CMV med zdravljenjem z zdravilom MabCampath ni bilo mogoče izmeriti učinka okužbe na preživetje brez napredovanja bolezni (PFS).

Predhodno zdravljeni bolniki z B-KLL

Določitev učinkovitosti zdravila MabCampath temelji na celotnem odzivu in deležih preživetja. Naslednja preglednica povzema podatke treh nekontroliranih študij B-KLL.

Parametri učinkovitosti	Študija 1	Študija 2	Študija 3
Število bolnikov	93	32	24
Diagnostična skupina	bolniki s B-KLL, ki so dobili alkilirajoči agens in je bilo zdravljenje s fludarabinom neuspešno	bolniki s B-KLL, ki se niso odzvali na zdravljenje s konvencionalno kemoterapijo ali se je bolezen po njem ponovila	bolniki s B-KLL (in eden s PLL), ki se niso odzvali na zdravljenje s fludarabinom ali se je bolezen po njem ponovila
Mediana starosti (leta)	66	57	62
Značilnosti bolezni (%)			
Stadij po Raiju III/IV	76	72	71
Simptomi B	42	31	21
Prejšnja zdravljenja (%)			

Parametri učinkovitosti	Študija 1	Študija 2	Študija 3
Alkilirajoči agensi Fludarabin	100 100	100 34	92 100
Število prejšnjih shem (razpon)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Začetna odmerna shema	postopno povečevanje od 3 do 10 do 30 mg	postopno povečevanje od 10 do 30 mg	postopno povečevanje od 10 do 30 mg
Končna odmerna shema	30 mg i.v. 3 x na teden	30 mg i.v. 3 x na teden	30 mg i.v. 3 x na teden
Celokupni delež odziva (%) (95% interval zaupanja)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Popoln odziv	2	0	0
Delen odziv	31	21	29
Mediana trajanja odziva (mesece) (95 % interval zaupanja)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Mediana trajanja do odziva (mesece) (95 % interval zaupanja)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Preživetje brez napredovanja (mesece) (95 % interval zaupanja)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Preživetje (mesecev) (95 % interval zaupanja)			
vsi bolniki	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
bolniki, ki so se odzvali	33 (26-ND)	44 (28-ND)	36 (19-ND)

ND = ni dosežen

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti so preučevali pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo celic B (B- KLL), ki še niso bili zdravljeni z zdravilom MabCampath in pri katerih predhodno zdravljenje s purinskimi analogi ni bilo uspešno. Zdravilo MabCampath so intravensko infundirali 2 uri po priporočeni odmerni shemi, tako da so začeli s 3 mg odmerkom in ga povečevali do 30 mg, trikrat na teden, do 12 tednov. Farmakokinetika zdravila MabCampath je ustrezala dvoprostorskemu modelu; kinetika izločanja ni bila linearna. Po zadnjem 30-mg odmerku je bila mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 0,15 l/kg (razpon od 0,1 do 0,4 l/kg). To kaže na porazdelitev predvsem v zunajcelični tekočini in plazmi. Sistemski očistek se je z večkratno uporabo zmanjševal zaradi zmanjšanja receptorsko posredovanega očistka (t.j. upada receptorjev CD52 na periferiji). Po ponavljajoči uporabi in posledičnem kopičenju v plazmi se je hitrost izločanja približala kinetiki ničelnega reda. V teh okoliščinah je bil razpolovni čas 8 ur (razpon od 2 do 32 ur) po prvem 30-mg odmerku in 6 dni (razpon od 1 do 14 dni) po zadnjem 30-mg odmerku. Ravnoesna koncentracija je bila dosežena po približno 6 tednih uporabe. Med farmakokinetiko pri moških in ženskah ni bilo opaznih razlik; prav tako niso opazili razlik glede na starost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinično ocenjevanje alemtuzumaba pri živalih je bilo zaradi odsotnosti ekspresije antigena CD52 pri neprimatnih vrstah omejeno le na opice cynomolgus.

Najpogostejši z zdravljenjem povezan učinek je bila pri tej vrsti opic limfocitopenija. V študijah ponavljajočih odmerkov so v primerjavi s študijami posameznih odmerkov opazili rahel kumulativen učinek na izrazitost izčrpanja limfocitov. Izčrpanje limfocitov je bilo po prekinitvi uporabe hitro reverzibilno. Reverzibilno nevtropenijo so opazili po 30-dnevni vsakodnevni intravenski ali subkutanem odmerjanju, ne pa po posameznih odmerkih ali 14-dnevni vsakodnevni odmerjanju.

Histopatološki izvidi vzorcev kostnega mozga niso pokazali posebnih sprememb, ki bi jih bilo mogoče pripisati zdravljenju. Posamezni intravenski odmerki 10 in 30 mg/kg so povzročili zmerno do hudo z odmerkom povezano hipotenzijo, ki jo je spremljala blaga tahikardija.

V limfatičnih tkivih in mononuklearnem fagocitnem sistemu so opažali Fab vezavo zdravila MabCampath. Pomembno Fab vezavo so opažali tudi v moškem reprodukativnem sistemu (epididimisu, semenčicah, semenskih vrečkah) in koži.

Omenjene študije toksičnosti niso pokazale drugih za klinično uporabo pomembnih informacij.

Kratkotrajnih ali dolgotrajnih študij zdravila MabCampath pri živalih za oceno kancerogenega in mutagenega potenciala niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
polisorbat 80
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Znanih inkompatibilnosti z drugimi zdravili ni. Infuzijski raztopini zdravila MabCampath se ne sme dodajati drugih zdravil ali jih infundirati istočasno po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta ampula: 3 leta

Rekonstituirana raztopina: Zdravilo MabCampath ne vsebuje protimikrobnih konzervansov. Uporabiti ga je treba v 8 urah po razredčenju. Raztopino lahko shranjujete pri temperaturi od 15 °C – 30 °C ali v hladilniku. To je sprejemljivo le, če priprava raztopine poteka pod strogimi aseptičnimi pogoji in je raztopina zaščitena pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula iz brezbarvnega stekla tipa I vsebuje 3 ml koncentrata.

Velikost pakiranja: škatla s 3 ampulami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba pregledati, da vsebina ampule ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če so prisotni delci ali je koncentrat obarvan, se ampule ne sme uporabiti.

Zdravilo MabCampath ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, zato ga je treba za intravensko infundiranje pripraviti v aseptičnih pogojih, razredčeno raztopino za infundiranje pa uporabiti v 8 urah po pripravi, zaščiteno pred svetlobo. Potrebno količino vsebine ampule je treba dodati prek sterilnega, nevlaknastega 5 µm filtra, ki malo veže beljakovine v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze za infundiranje. Vrečko je treba previdno obračati, da se raztopina premeša. Pomembno je zagotoviti sterilnost pripravljene raztopine, še zlasti ker ne vsebuje protimikrobnih konzervansov.

Raztopini zdravila MabCampath za infundiranje se ne sme dodati drugih zdravil; prav tako se drugih zdravil ne sme hkrati infundirati po isti intravenski liniji (glejte poglavje 4.5).

Med pripravo in ravnanjem z raztopino MabCampath je potrebna previdnost. Priporočljivo je uporabljati lateksne rokavice in zaščitna očala, da se prepreči izpostavljenost v primeru razbitja ampule ali drugega naključnega razlitja. Ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost, ne smejo biti v stiku z zdravilom MabCampath.

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje. Morebitni razliti ali odpadni material je treba odstraniti s sežigom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/193/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 06/07/2001
Datum zadnjega podaljšanja: 10/07/2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

MabCampath 30 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

Ena viala vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

Alemtuzumab je z genskim inženirstvom pridobljeno humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, specifično za 21-28 kD površinski glikoprotein limfocitov (CD52). Protitelo je pridobljeno iz suspenzije kulture celic sesalcev (jajčnik kitajskega hrčka) v hranilnem mediju.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
Brezbarven do rahlo rumen koncentrat

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MabCampath je indicirano za zdravljenje bolnikov z B-celično kronično limfocitno levkemijo (B-KLL), za katere kemoterapija s fludarabinom ni primerna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom MabCampath mora potekati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri onkološkem zdravljenju.

Odmerjanje

Prvi teden zdravljenja je treba odmerke zdravila MabCampath postopoma povečevati: 1. dan 3 mg, 2. dan 10 mg in 3. dan 30 mg, pod pogojem, da bolnik vsak odmerek dobro prenaša. Pozneje je priporočeni odmerek 30 mg na dan, apliciran trikrat na teden vsak drugi dan, največ 12 tednov.

Pri večini bolnikov se lahko odmerek postopoma povečuje 3 do 7 dni do 30 mg. Če pa se pri 3- ali 10- mg odmerkih pojavijo akutni zmerni do hudi neželeni učinki, kot so hipotenzija, okorelost, zvišana telesna temperatura, težko dihanje, mrzlica, izpuščaji ali bronhospazem (nekateri od njih nastanejo lahko zaradi sproščanja citokinov), je treba odmerek ponavljati vsak dan, dokler ga bolnik ne prenaša dobro; šele potem pride v poštev nadaljnje povečanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

Povprečno zdravljenje bolnikov traja 11,7 tednov, za predhodno zdravljene bolnike pa 9 tednov.

Ko bolnik izpolni vsa laboratorijska in klinična merila popolnega odziva, je treba uporabo zdravila MabCampath prekiniti in bolnika nadzorovati. Če se bolnikovo stanje izboljša (t.j. doseže delen odziv ali stabilno bolezen) in potem za 4 tedne ali več nastopi obdobje brez nadaljnjega izboljšanja, je treba uporabo zdravila MabCampath prekiniti in bolnika nadzorovati. Zdravljenje je treba prekiniti, če se pojavijo znaki napredovanja bolezni.

Sočasno uporabljena zdravila

Premedikacija

Premedikacijo s peroralnimi ali intravenskimi steroidi, primernim antihistaminikom in analgetikom je treba izvesti 30 - 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila MabCampath med stopnjevanjem in kot je klinično indicirano v nadaljevanju (glejte poglavje 4.4).

Profilaktični antibiotiki

Med zdravljenjem in po njem morajo vsi bolniki redno prejemati antibiotike in antivirusna zdravila (glejte poglavje 4.4).

Smernice za prilagoditev odmerjanja

Za resno limfopenijo zaradi mehanizma delovanja zdravila MabCampath ni priporočljivih sprememb odmerkov.

V primeru resne okužbe ali hudih hematoloških toksičnih učinkov je treba zdravilo MabCampath prekiniti, dokler zaplet ne mine. Uporabo zdravila MabCampath je priporočljivo prekiniti pri bolnikih, ki se jim število trombocitov zmanjša na $< 25.000/\mu\text{l}$ ali jim absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count) pade na $< 250/\mu\text{l}$. Zdravljenje z zdravilom MabCampath se lahko ponovno začne, ko okužba ali toksični učinki minejo. Uporabo zdravila MabCampath je treba trajno prenehati, če pride do pojava avtoimunske anemije ali avtoimunske trombocitopenije. Naslednja preglednica prikazuje postopke, ki se priporočajo za prilagoditev odmerka po pojavu hematoloških toksičnih učinkov med zdravljenjem.

<u>Hematološke vrednosti</u>	<u>Prilagoditev odmerka*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ in/ali število trombocitov $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prvi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko je vrednost ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ in število trombocitov $\geq 50.000/\mu\text{l}$, se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 30 mg.
Drugi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko je vrednost ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ in število trombocitov $\geq 50.000/\mu\text{l}$, se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 10 mg.
Tretji pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba trajno prenehati.
$\geq 50\%$ zmanjšanje od začetne vrednosti pri bolnikih z začetnim zdravljenjem, pri katerih je bila na začetku vrednost ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ in/ali število trombocitov $\leq 25.000/\mu\text{l}$	
Prvi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko se vrednost(i) vrne(jo) na začetno (e) vrednost(i), se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 30 mg.
Drugi pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba prekiniti. Ko se vrednost(i) vrne(jo) na začetno (e) vrednost(i), se lahko ponovno začne zdravljenje z zdravilom MabCampath 10 mg.
Tretji pojav	Zdravljenje z zdravilom MabCampath je treba trajno prenehati

*Če je bilo zdravljenje prekinjeno ≥ 7 dni, je treba zdravljenje z zdravilom MabCampath ponovno začeti z odmerkom 3 mg in ga postopoma povečevati do 10 mg ter nato do 30 mg, če ga bolnik prenaša

Posebne skupine bolnikov

Starejši (nad 65 let starosti)

Priporočila so enaka zgoraj navedenim priporočilom za odrasle. Bolnike je treba natančno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Študij niso izvedli.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila MabCampath pri otrocih, mlajših od 17 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Raztopino zdravila MabCampath je treba pripraviti po navodilih, navedenih v poglavju 6.6. Vse odmerke je treba intravensko infundirati v približno 2 urah.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za alemtuzumab, murine beljakovine ali katerokoli pomožno snov,
- aktivne sistemske okužbe,
- HIV,
- aktivni drugi malignomi,
- nosečnost.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med akutnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo med začetnim stopnjevanjem odmerka (nekateri od njih se pojavijo zaradi sproščanja citokinov), so hipotenzija, mrzlica/okorelost, zvišana telesna temperatura, težko dihanje in izpuščaji. Med dodatne učinke spadajo slabost, koprivnica, bljuvanje, utrujenost, dispneja, glavoboli, urtikarija, driska in bronhospazem. Pogostnost učinkov zaradi infundiranja je bila največja v prvem tednu zdravljenja, v drugem ali tretjem tednu zdravljenja pa je neželenih učinkov manj pri bolnikih, ki so se z zdravilom MabCampath predhodno že zdravili ali pa so šele začeli z zdravljenjem z zdravilom MabCampath.

Če so ti učinki zmerni do hudi, je treba zdravljenje pred nadaljnim stopnjevanjem odmerka nadaljevati z enakim odmerkom in ustrezno premedikacijo, dokler bolnik odmerka ne prenaša dobro. Če je zdravljenje prekinjeno za več kot 7 dni, je treba zdravljenje z zdravilom MabCampath ponovno začeti s postopnim povečevanjem odmerka.

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo MabCampath, se je pojavljala prehodna hipotenzija. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z ishemično boleznijo srca, angino pectoris in/ali bolnikov, ki dobivajo antihipertenzivna zdravila. V tej populaciji bolnikov so v povezavi z infundiranjem zdravila MabCampath ugotavljali miokardni infarkt in zastoj srca.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s potencialno kardiotsičnimi zdravili, je treba oceniti srčno funkcijo in jo redno spremljati (npr. ehokardiografija, srčna frekvenca in telesna masa).

V obdobju povečevanja odmerka je od 30 do 60 minut pred vsakim infundiranjem zdravila MabCampath in kot je klinično indicirano priporočljiva premedikacija s peroralnimi ali intravenskimi steroidi. Ko je doseženo željeno povečanje odmerka, lahko steroide nehate uporabljati, če je to primerno. Poleg tega je mogoče uporabiti peroralen antihistaminik, npr. 50 mg difenhidramina, in analgetik, npr. 500 mg paracetamola. Če akutna reakcija zaradi infundiranja ne izzveni, je možno čas infundiranja podaljšati do 8 ur od priprave raztopine zdravila MabCampath.

Hudo zmanjšanje števila limfocitov je pričakovan farmakološki učinek zdravila MabCampath; je neizogibno in je lahko dolgotrajno. Število celic T CD4 in CD8 začne med zdravljenjem naraščati od 8. - 12. tedna in se še naprej izboljšuje več mesecev po koncu zdravljenja. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo MabCampath kot zdravilo prvega izbora, se je število celic CD4+ vrnilo na število 200 celic/ μ l v 6 mesecih po končanem zdravljenju, v 2 mesecih po zdravljenju pa se je povprečno število celic dvignilo na 183 celic/ μ l. Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravilom MabCampath, je srednja vrednost trajanja, da doseže raven 200 celic/ μ l, 2 meseca po zadnji infuziji zdravila MabCampath, vendar lahko traja več kot 12 mesecev, da se število približa ravni pred zdravljenjem. Bolniki so zaradi tega lahko dovzetni za oportunistične okužbe. Med zdravljenjem je nadvse priporočljivo uvesti protimikrobno zaščito (npr. trimetoprim/sulfametoksazol 1 tableto dvakrat na dan, trikrat na teden, ali drugo zaščito proti pljučnici zaradi *Pneumocystis jiroveci* (PCP) ter učinkovito peroralno sredstvo proti herpesu, npr. 250 mg famciklovirja dvakrat na dan). Po koncu zdravljenja z zdravilom MabCampath je treba z zaščito nadaljevati še najmanj 2 meseca ali dokler število celic CD4+ ne doseže 200 celic/ μ l ali več, do česar pride prej.

Po zdravljenju z več kemoterapevtiki ali biološkimi zdravili obstaja možnost povečanega tveganja za zaplete, povezane z okužbami.

Zaradi možnosti pojava s transfuzijo povezane bolezni presadka proti gostitelju, je priporočljivo da bolniki, ki so bili zdravljeni z zdravilom MabCampath, dobijo obsevane krvne izdelke.

Pozitivnost na asimptomatsko laboratorijsko citomegalovirusno viremijo (CMV) še ni nujno resna okužba, ki predvideva prekinitve zdravljenja. Bolnike s simptomatskimi okužbami s CMV je treba med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še vsaj dva meseca po končanem zdravljenju redno klinično spremljati.

V obdobju od 5 - 8 tednov po začetku zdravljenja se zelo pogosto pojavi prehodna nevtropenija 3. ali 4. stopnje. V prvih dveh tednih zdravljenja se zelo pogosto pojavi prehodna trombocitopenija 3. ali 4. stopnje, ki se pri večini bolnikov kasneje izboljša. Zato je potrebno hematološko nadzorovanje bolnikov. Če se pojavi huda hematološka toksičnost, je treba zdravljenje z zdravilom MabCampath prekiniti, dokler zaplet ne mine. Zdravljenje se lahko znova začne, ko hematološki toksični učinki minejo (glejte poglavje 4.2). Uporabo zdravila MabCampath je treba trajno prekiniti, če pride do pojava avtoimunske anemije ali avtoimunske trombocitopenije.

Med zdravljenjem z zdravilom MabCampath je treba v rednih presledkih določati celotno krvno sliko in število trombocitov; določanje mora biti pogostejše pri bolnikih, pri katerih se pojavijo citopenije.

Reden in sistematičen nadzor ekspresije CD52 ni mišljen kot del vsakdanje klinične prakse. Pred odločitvijo o ponovnem zdravljenju pa je smiselno potrditi ekspresijo CD52. Iz podatkov, ki so na voljo o bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom MabCampath zdravljenje prvega izbora, izgube ekspresije CD52 med napredovanjem bolezni ali ob smrti ni mogoče opaziti.

Bolniki lahko doživijo alergijske ali preobčutljivostne reakcije na zdravilo MabCampath in na murina ali himerna monoklonska protitelesa.

Za primer reakcij med uporabo zdravila morajo biti na razpolago zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij kot tudi pripravljenost za izvajanje nujnih ukrepov (glejte poglavje 4.2).

Moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Študij, ki bi specifično proučile vpliv starosti na odstranjevanje in toksičnost zdravila MabCampath, niso izvedli. Na splošno starejši bolniki (starejši od 65 let) citotoksično zdravljenje prenašajo slabše kot mlajši posamezniki. Ker se KLL ponavadi pojavlja pri starejših, je treba te bolnike natančno nadzorovati (glejte poglavje 4.2). V študijah, ki so vključevale predhodno nezdravljene bolnike (zdravljenje prvega izbora) in pri že predhodno zdravljenih bolnikih ni mogoče opaziti znatnih razlik v varnosti ali učinkovitosti, povezanih s starostjo; vendar pa so podatki omejeni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kljub temu, da študij medsebojnega delovanja zdravil z zdravilom MabCampath niso izvedli, znanih klinično pomembnih interakcij zdravila MabCampath z drugimi zdravili ni. Ker je zdravilo MabCampath rekombinantni humaniziran protein, ni pričakovati medsebojne interakcije med zdraviloma in posredovanjem P450. Vendar zdravila naj ne bi uporabljali prej kot 3 tedne pred oz. po drugih kemoterapevtikih.

Priporočljivo je, da bolniki vsaj 12 mesecev po zdravljenju z zdravilom MabCampath niso cepljeni z živimi virusnimi cepivi, čeprav to niso preučevali. Zmožnosti za sprožitev primarnega ali anamnestičnega humoralnega odziva na katerokoli cepivo niso preučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo MabCampath je kontraindicirano med nosečnostjo. Znano je, da človeški IgG prehajajo skozi placento; tudi zdravilo MabCampath lahko prehaja skozi placento ter tako povzroči izčrpanje limfocitov B in T pri plodu. Študij o vplivu zdravila MabCampath na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Ni znano, ali lahko izpostavljenost nosečnice zdravilu MabCampath škoduje plodu.

Moški in ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo MabCampath pri ljudeh izloča v materino mleko. Če je zdravljenje potrebno, je treba med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in vsaj še 4 tedne po njem dojenje prekiniti.

Plodnost

Ni dokončnih študij o zdravilu MabCampath, ki bi ocenjevale njegov vpliv na plodnost. Ni znano, ali zdravilo MabCampath vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Potrebna je previdnost, ker so pri bolnikih poročali o pojavu zmedenosti in zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

V preglednicah so navedeni neželeni učinki glede na organske sisteme po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOC). Pogostnosti temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Za opis neke reakcije in njenih sinonimov ter povezanih stanj je uporabljen najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Pogostnosti so določene kot zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10.000$). Za učinke, ki se pojavljajo manj

pogosto, podatki zaradi velikosti študijske populacije niso na voljo; n=147 za predhodno nezdravljene bolnike (zdravljenje prvega izbora), in n=149 za predhodno že zdravljene bolnike.

Najpogostejši neželeni učinki pri zdravlilu Mabcampath so: reakcije zaradi infundiranja (zvišana telesna temperatura, mrzlica, hipotenzija, urtikarija, navzeja, izpuščaj, tahikardija, dispneja), citopenije (nevtropenija, limfopenija, trombocitopenija, anemija), okužbe (citomegalovirusna viremija (CMV), okužba s CMV, druge okužbe), prebavni simptomi (navzeja, bruhanje, bolečine v trebuhu) in nevrološki simptomi (nespečnost, tesnoba). Najpogostejši resni neželeni učinki so citopenije, reakcije zaradi infundiranja in imunosupresija/okužbe.

Neželeni učinki pri predhodno nezdravljenih bolnikih (zdravljenje prvega izbora)

Podatki o varnosti pri bolnikih, ki so se zdravili (zdravljenje prvega izbora) zaradi B-KLL, temeljijo na neželenih učinkih, ki so jih opazili v randomiziranem, nadzorovanem kliničnem preskušanju z zdravilom MabCampath (kot monoterapija) v katerega je bilo vključenih 147 bolnikov. Zdravilo v odmerku 30 mg so dobivali trikrat tedensko intravensko do 12 tednov, vključno z obdobjem povečevanja odmerka. Neželeni učinki so se pojavili pri približno 97 odstotkih predhodno nezdravljenih bolnikov (zdravljenje prvega izbora); najpogostejše so se neželeni učinki pojavili v prvem tednu zdravljenja.

Neželeni učinki se lahko pojavijo v vsaki skupini (glede na pogostnost) med zdravljenjem ali v 30 dneh po končanem zdravljenju z zdravilom MabCampath. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
Infekcije in parazitske bolezni	citomegalovirusna viremija	pljučnica	sepsa
	okužba s citomegalovirusom	bronhitis	stafilokokna bakteriemija
		faringitis	tuberkuloza
		oralna kandidoza	bronhopnevmonija
			herpes ophtalmicus
			beta hemolitična streptokokna okužba
			kandidoza
			kandidoza spolovil
			vnetje sečil
			vnetje mehurja
			glivične okužbe
			nazofaringitis
			rinitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		febrilna nevtropenija	agranulocitoza
		nevtropenija	limfopenija
		levkopenija	limfadenopatija
		trombocitopenija	epistaksa
		anemija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija
			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje telesne mase	sindrom razpada tumorja
			hiperglikemija
			zmanjšane vrednosti beljakovin
			anoreksija
Psihiatrične motnje		anksioznost	
Bolezni živčevja		omedlevica	vrtočlavica
		omotičnost	
		tremor	
		parestezija	
		hipestezija	
		glavoboli	
Očesne bolezni			konjunktivitis
Srčne bolezni		cianoza	srčni zastoj
		bradikardija	miokardni infarkt
		tahikardija	angina pectoris
		sinusna tahikardija	atrijska fibrilacija
			supraventrikularna aritmija
			sinusna bradikardija
			supraventrikularna ekstrasistola
Žilne bolezni	hipotenzija	hipertenzija	ortostatska hipotenzija
			vročinski obliv
			rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega		bronhospazem	hipoksija
		dispneja	pleuralna efuzija
			disfonija

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Občasno
prostora			rinoreja
Bolezni prebavil	slabost	bljuvanje	ileus
		trebušne bolečine	neprijeten občutek v ustih
			neprijeten občutek v trebuhu
			driska
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	alergijski dermatitis	srbeč izpuščaj
	izpuščaj	pruritus	makularni izpuščaj
		hiperhidroza	eritematozni izpuščaj
		eritem	dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	bolečine v kosteh
		mišičnoskeletne bolečine	artralgija
		bolečine v hrbtu	mišičnoskeletne bolečine v prsnem košu
			mišični krči
Bolezni ledvic in sečil			zmanjšan tok seča
			disurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	utrujenost	vnetje sluznice
	mrzlica	astenija	eritem na mestu aplikacije
			lokaliziran edem
			edem na mestu aplikacije
			slabotnost

Najpogosteje so poročali o akutnih reakcijah zaradi infundiranja kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, navzeja, bruhanje, hipotenzija, utrujenost, izpuščaj, urtikarija, dispneja, glavobol, srbenje in driska. Večina teh reakcij je bilo blagih do zmernih. Akutne reakcije zaradi infundiranja se običajno pojavijo v prvem tednu zdravljenja in postopoma izzvenijo. Reakcije zaradi infundiranja tretje in četrte stopnje se redko pojavijo v prvem tednu zdravljenja.

Neželeni učinki pri predhodno že zdravljenih bolnikih

Podatki o varnosti za predhodno že zdravljene bolnike z B-KLL temeljijo na 149 bolnikih, vključenih v neprimerjalne študije zdravila MabCampath (študija 1, 2 in 3). Pri več kot 80 odstotkih predhodno zdravljenih bolnikov so bili neželeni učinki pričakovani; najpogosteje so se neželeni učinki pojavili v prvem tednu zdravljenja.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Redko
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa	okužba s citomegalovirusom	bakterijska okužba
	pljučnica	okužba s <i>Pneumocystis jiroveci</i>	virusna okužba
	herpes simplex	pljučnica	glivični dermatitis
		glivične okužbe	laringitis
		kandidoza	rinitis
		herpes zoster	onihomikoza
		ognojek	
		vnetje sečil	

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Redko
		sinusitis	
		bronhitis	
		vnetje zgornjih dihalnih poti	
		faringitis	
		okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)			limfomu podobna bolezen
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	granulocitopenija	febrilna nevtropenija	aplazija kostnega mozga
	trombocitopenija	pancitopenija	diseminirana intravaskularna koagulacija
	anemija	levkopenija	hemolitična anemija, znižanje haptoglobina
		limfopenija	depresija kostnega mozga
		purpura	epistaksa
			krvavitev iz dlesni
			nenormalne vrednosti hematoloških testov
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije
			hude anafilaktične in druge preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	hiponatriemija	hipokaliemija
		hipokalciemija	poslabšanje sladkorne bolezni
		zmanjšanje telesne mase	
		dehidracija	
		žeja	
Psihiatrične motnje		zmedenost	depersonalizacija
		anksioznost	osebna motnja
		depresija	blodnje
		zaspanost	impotenca
		nespečnost	živčnost
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavičica	omedlevica
		omotica	motnje ravnotežja
		tremor	distonija
		parestezija	hiperestezija
		hipoestezija	nevropatija
		hiperkinezija	motnje okusa
		izguba okusa	
Očesne bolezni		konjunktivitis	endoftalmitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			naglušnost
			tinitus

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Redko
Srčne bolezni		palpitacije	zastoj srca
		tahikardija	miokardni infarkt
			atrijska fibrilacija
			supraventrikularna tahikardija
			aritmija
			bradikardija
			nenormalen EKG
Žilne bolezni	hipotenzija	hipertenzija	periferna ishemija
		vazospazem	
		zardevanje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	hipoksija	stridor
		hemoptiza	stiskanje v grlu
		bronhospazem	pljučni infiltrat
		kašelj	plevralni izliv
			oslabitev dihalnih šumov
			bolezni dihal
Bolezni prebavil	bljuvanje	gastrointestinalna krvavitev	gastroenteritis
	slabost	ulcerativni stomatitis	ulceracija jezika
	driska	stomatitis	gingivitis
		bolečine v trebuhu	kolcanje
		dispepsija	riganje
		zaprtje	suha usta
		flatulenca	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalno delovanje jeter	
Bolezni kože in podkožja	pruritus	bulozen eksantem	makulopapulozni izpuščaj
	urtikarija	eritematozni izpuščaj	kožne spremembe
	izpuščaj		
	hiperhidroza		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija	bolečine v nogah
		mialgija	hipertonija
		skeletne bolečine	
		bolečine v hrbtu	
Bolezni ledvic in sečil			hematurija
			urinska inkontinenca
			zmanjšan tok seča
			poliurija
			motnje delovanja ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mrzlica	bolečine v prsnem košu	pljučni edem
	zvišana telesna temperatura	gripi podobni simptomi	periferni edemi
	utrujenost	mukozitis	periorbitalni edem
		edemi v ustih	ulceracija sluznice
		edemi	podplutba na mestu aplikacije

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosto	Redko
		astenija	dermatitis na mestu aplikacije
		slabotnost	bolečine na mestu aplikacije
		motnje v zaznavanju temperature	
		reakcija na mestu aplikacije	
		bolečine	

Neželeni učinki, o katerih so poročali med pomarketiškim spremljanjem

Infuzijske reakcije: Poročali so o resnih in včasih usodnih reakcijah, vključno z bronhospazmom, hipoksijo, sinkopo, pljučnimi infiltrati, akutnim sindromom dihalne stiske (ARDS), zastojem dihanja, miokardnim infarktom, aritmijami, akutnim srčnim popuščanjem in zastojem srca. Po uporabi zdravila MabCampath so poročali o hudih anafilaktičnih in drugih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom in angioedemi. Te simptome je mogoče preprečiti ali ublažiti s premedikacijo in stopnjevanjem odmerka (glejte poglavje 4.4).

Infekcijske in parazitske bolezni: Med pomarketiškim spremljanjem so se pojavile resne in včasih usodne virusne (npr. adenovirusi, parainfluenca, hepatitis B, progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)), bakterijske (vključno s tuberkulozo in atipičnimi mikobakteriozami, nokardiozo), protozojske (npr. toksoplazma gondii) in glivične okužbe (npr. rinocerebralne mukormikoze), vključno s tistimi, ki so posledica reaktiviranja latentnih okužb. Kaže, da priporočena protimikrobna zaščita učinkovito zmanjša tveganje za PCP in okužbo s herpes zostrom (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o z EBV povezanimi limfoproliferativnimi boleznimi, ki so bile v nekaterih primerih smrtne.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: Poročali so o hudih krvavitvah.

Bolezni imunskega sistema: Poročali so o resnih in včasih usodnih avtoimunskih pojavih (npr. avtoimska hemolitična anemija, avtoimska trombocitopenija, aplastična anemija, kronična oblika Guillain-Barréjevega sindroma, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija). Poročali so tudi o pozitivnem Coombsovem testu in pojavu bolezni presadka proti gostitelju.

Presnovne in prehranske motnje: poročali so o sindromu razpada tumorja s smrtnim izidom.

Bolezni živčevja: pri bolnikih s trombocitopenijo je prišlo do intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom.

Srčne bolezni: poročali so o kongestivnem srčnem popuščanju, kardiomiopatiji ali znižanem iztisnem deležu pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s potencialno kardiotskičnimi zdravili.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki so dobili ponavljajoče posamezne odmerke do 240 mg zdravila MabCampath. Pogostnost neželenih učinkov 3. in 4. stopnje, npr. zvišane telesne temperature, hipotenzije in anemije, je pri teh bolnikih lahko večja. Za zdravilo MabCampath ni znanega specifičnega antidota. Zdravljenje obsega prekinitve zdravljenja z zdravilom MabCampath in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična sredstva, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC04.

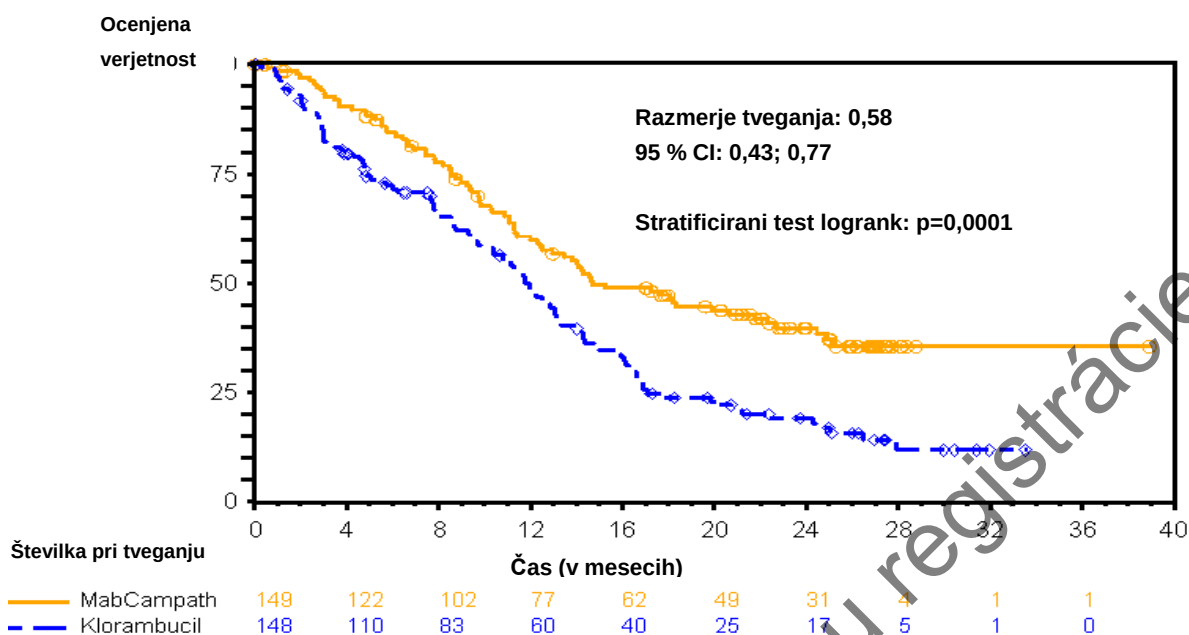
Alemtuzumab je z genskim inženirstvom pridobljeno humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, specifično za 21-28 kD površinski glikoprotein limfocitov (CD52), izražen predvsem na površini normalnih in malignih limfocitov B in T v periferni krvi. Alemtuzumab je pridobljen z vstavitvijo šestih predelov, ki določajo komplementarnost, s podganjega monoklonskega protitelesa IgG2a v človeško imunoglobulinsko molekulo IgG1.

Alemtuzumab povzroči lizo limfocitov z vezavo na CD52, močno izražen nemedulacijski antigen, prisoten na površini skoraj vseh limfocitov B in T, pa tudi monocitov, timocitov in makrofagov. To protitelo posreduje lizo limfocitov z vezavo komplementa in celično posredovano citotoksičnostjo, odvisno od protiteles. Antigen so odkrili tudi na majhnem odstotku (< 5 %) granulocitov, ne pa na eritrocitih ali trombocitih. Kaže, da alemtuzumab ne okvari hematopoetskih matičnih celic ali izvornih celic.

Predhodno nezdravljeni bolniki s B-KLL (zdravljenje prvega izbora)

Ocena varnosti in učinkovitosti zdravila MabCampath je bila narejena pri randomiziranih predhodno nezdravljenih bolnikih s stadijem bolezni po Raiju I-IV B-KLL v 3. fazi, ki potrebujejo zdravljenje (4. študija). Izkazalo se je, da je zdravilo MabCampath boljše kot klorambucil, kar je razvidno iz meritev v prvi končni točki merjenja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (oglejte si sliko 1).

Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni v študiji predhodno nezdravljenih bolnikov (zdravljenje prvega izbora) (glede na skupino zdravljenja)



Sekundarni cilji vključujejo popolni odziv (CR) in celokupni odziv (CR ali delni odziv) po kriterijih 1996 NCIWG za trajanje odziva, časa do alternativnega zdravljenja in varnosti obeh načinov zdravljenja.

Pregled populacije in rezultatov predhodno ne zdravljenih bolnikov

	Neodvisen pregled stopnje odzivnosti in trajanje		
	MabCampath n=149	Klorambucil n=148	Vrednost P
Mediana starosti (leta)	59	60	ni veljavno
Stadij po Raiju RAI III/IV	33,6 %	33,1 %	ni veljavno
Celokupni odziv	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Popoln odziv	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
Negativen MRD****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Delni odziv	59,1 %	53,4 %	ni veljavno
Trajanje odziva**, CR ali PR (meseci)	N=124 16,2	N=82 12,7	ni veljavno
Mediana vrednost K-M (95 % verjetnostni interval)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Čas do alternativnega zdravljenja (meseci)	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
Mediana vrednost K-M (95 % interval zaupanja)			

*Pearsonov preskus korelacije ali preskus pomembnosti

**Trajanje najboljšega odziva

***dnevnik stopenj, razvrščen glede na skupine po Raiju (stadij I-II vs. III-IV)

****glede na 4-barvni pretok

Citogenetska analiza predhodno nezdravljenih bolnikov z B-KLL

Citogenetski profil B-KLL je pomemben pri prognozi bolezni in glede na ta profil je mogoče predvideti odziv na določeno zdravljenje. Od predhodno nezdravljenih bolnikov (n=282), za katere so bili razpoložljivi osnovni citogenetski (FISH) podatki v študiji 4, je mogoče pri 82 % opaziti kromosomske spremembe, 18 % pa jih ima normalen kariotip. Kromosomske spremembe so bile razvrščene glede na Döhnerjev hierarhični model. Izmed tako z zdravilom MabCampath kot s klorambucilom zdravljenih bolnikov je bilo 21 bolnikov z izbrisom 17p, 54 bolnikov z izbrisom 11q, 34 bolnikov s trisomijo 12, 51 bolnikov z normalnim kariotipom in 67 bolnikov izključno z izbrisom kariotipa 13q.

Celokupni odziv na zdravljenje je višji pri bolnikih s katerikoli izbrisom 11q (87 % proti 29 %, $p<0,0001$) in izključno izbrisom 13q (91 % proti 62 %, $p=0,0087$), zdravljenih z zdravilom MabCampath v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom klorambucil. Trend povečevanja ORR je mogoče opaziti pri bolnikih z izbrisom 17p, zdravljenih z zdravilom MabCampath (64 % proti 20 %, $p=0,0805$). Popolna opustitev je bila prav tako boljša pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath, z izključnim izbrisom 13q (27 % proti 0 %, $p=0,0009$). Srednja vrednost PFS pri bolnikih z izključnim izbrisom 13q je bila boljša, če so bili bolniki zdravljeni z zdravilom MabCampath (24,4 proti 13,0 mesecev; $p=0,0170$, razvrščeno glede na stadije po Raiju). Nagnjenje proti izboljšani vrednosti PFS je mogoče opaziti pri bolnikih z izbrisom 17p, trisomijo 12 in normalnim kariotipom, ki zaradi majhne vzorčne skupine ni tako pomemben.

Ugotavljanje CMV s PCR (verižna reakcija s polimerazo)

V randomiziranem, nadzorovanem kliničnem preskušanju predhodno nezdravljenih (zdravljenje prvega izbora) bolnikov (študija 4) so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath, za ugotavljanje CMV vsak teden uporabljali PCR od začetka do konca zdravljenja ter vsaka dva tedna v prvih dveh mesecih po zdravljenju. V tej študiji so poročali le o asimptomatsko pozitivnem PCR samo za CMV pri 77/147 (52,4 %) bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath; simptomatska okužba s CMV je bila opažena manj pogosto pri 23/147 bolnikih, zdravljenih z zdravilom MabCampath (16 %). 36/77 (46,8 %) od teh bolnikov, zdravljenih z zdravilom MabCampath, ki so bili PCR asimptomatsko pozitivni na CMV, je prejelo protivirusno zdravljenje, pri 47/77 (61 %) teh bolnikov pa so zdravljenje z zdravilom MabCampath prekinili. Za prisotnost asimptomatskega pozitivnega PCR na CMV ali simptomatskega pozitivnega PCR na okužbo s CMV med zdravljenjem z zdravilom MabCampath ni bilo mogoče izmeriti učinka okužbe na preživetje brez napredovanja bolezni (PFS).

Predhodno zdravljeni bolniki z B-KLL

Določitev učinkovitosti zdravila MabCampath temelji na celotnem odzivu in deležih preživetja. Naslednja preglednica povzema podatke treh nekontroliranih študij B-KLL.

Parametri učinkovitosti	Študija 1	Študija 2	Študija 3
Število bolnikov	93	32	24
Diagnostična skupina	bolniki s B-KLL, ki so dobili alkilirajoči agens in je bilo zdravljenje s fludarabinom neuspešno	bolniki s B-KLL, ki se niso odzvali na zdravljenje s konvencionalno kemoterapijo ali se je bolezen po njem ponovila	bolniki s B-KLL (in eden s PLL), ki se niso odzvali na zdravljenje s fludarabinom ali se je bolezen po njem ponovila
Mediana starosti (leta)	66	57	62
Značilnosti bolezni (%)			
Stadij po Raiju III/IV	76	72	71
Simptomi B	42	31	21
Prejšnja zdravljenja (%)			

Parametri učinkovitosti	Študija 1	Študija 2	Študija 3
Alkilirajoči agensi Fludarabin	100 100	100 34	92 100
Število prejšnjih shem (razpon)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Začetna odmerna shema	postopno povečevanje od 3 do 10 do 30 mg	postopno povečevanje od 10 do 30 mg	postopno povečevanje od 10 do 30 mg
Končna odmerna shema	30 mg i.v. 3 x na teden	30 mg i.v. 3 x na teden	30 mg i.v. 3 x na teden
Celokupni delež odziva (%) (95% interval zaupanja)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Popoln odziv	2	0	0
Delen odziv	31	21	29
Mediana trajanja odziva (mesece) (95 % interval zaupanja)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Mediana trajanja do odziva (mesece) (95 % interval zaupanja)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Preživetje brez napredovanja (mesece) (95 % interval zaupanja)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Preživetje (mesecev) (95 % interval zaupanja)			
vsi bolniki	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
bolniki, ki so se odzvali	33 (26-ND)	44 (28-ND)	36 (19-ND)

ND = ni dosežen

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti so preučevali pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo celic B (B-KLL), ki še niso bili zdravljeni z zdravilom MabCampath in pri katerih predhodno zdravljenje s purinskimi analogi ni bilo uspešno. Zdravilo MabCampath so intravensko infundirali 2 uri po priporočeni odmerni shemi, tako da so začeli s 3 mg odmerkom in ga povečevali do 30 mg, trikrat na teden, do 12 tednov. Farmakokinetika zdravila MabCampath je ustrezala dvoprostorskemu modelu; kinetika izločanja ni bila linearna. Po zadnjem 30-mg odmerku je bila mediana volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 0,15 l/kg (razpon od 0,1 do 0,4 l/kg). To kaže na porazdelitev predvsem v zunajcelični tekočini in plazmi. Sistemski očistek se je z večkratno uporabo zmanjševal zaradi zmanjšanja receptorsko posredovanega očistka (t.j. upada receptorjev CD52 na periferiji). Po ponavljajoči uporabi in posledičnem kopičenju v plazmi se je hitrost izločanja približala kinetiki ničelnega reda. V teh okoliščinah je bil razpolovni čas 8 ur (razpon od 2 do 32 ur) po prvem 30-mg odmerku in 6 dni (razpon od 1 do 14 dni) po zadnjem 30-mg odmerku. Ravnovesna koncentracija je bila dosežena po približno 6 tednih uporabe. Med farmakokinetiko pri moških in ženskah ni bilo opaznih razlik; prav tako niso opazili razlik glede na starost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinično ocenjevanje alemtuzumaba pri živalih je bilo zaradi odsotnosti ekspresije antigena CD52 pri neprimatnih vrstah omejeno le na opice cynomolgus.

Najpogostejši z zdravljenjem povezan učinek je bila pri tej vrsti opic limfocitopenija. V študijah ponavljajočih odmerkov so v primerjavi s študijami posameznih odmerkov opazili rahel kumulativen učinek na izrazitost izčrpanja limfocitov. Izčrpanje limfocitov je bilo po prekinitvi uporabe hitro reverzibilno. Reverzibilno nevtropenijo so opazili po 30-dnevni vsakodnevni intravenski ali subkutanem odmerjanju, ne pa po posameznih odmerkih ali 14-dnevni vsakodnevni odmerjanju.

Histopatološki izvidi vzorcev kostnega mozga niso pokazali posebnih sprememb, ki bi jih bilo mogoče pripisati zdravljenju. Posamezni intravenski odmerki 10 in 30 mg/kg so povzročili zmerno do hudo z odmerkom povezano hipotenzijo, ki jo je spremljala blaga tahikardija.

V limfatičnih tkivih in mononuklearnem fagocitnem sistemu so opažali Fab vezavo zdravila MabCampath. Pomembno Fab vezavo so opažali tudi v moškem reprodukativnem sistemu (epididimisu, semenčicah, semenskih vrečkah) in koži.

Omenjene študije toksičnosti niso pokazale drugih za klinično uporabo pomembnih informacij.

Kratkotrajnih ali dolgotrajnih študij zdravila MabCampath pri živalih za oceno kancerogenega in mutagenega potenciala niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
polisorbat 80
kalijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Znanih inkompatibilnosti z drugimi zdravili ni. Intruzijski raztopini zdravila MabCampath se ne sme dodajati drugih zdravil ali jih infundirati istočasno po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Rekonstituirana raztopina: Zdravilo MabCampath ne vsebuje protimikrobnih konzervansov. Uporabiti ga je treba v 8 urah po razredčenju. Raztopino lahko shranjujete pri temperaturi od 15 °C – 30 °C ali v hladilniku. To je sprejemljivo le, če priprava raztopine poteka pod strogimi aseptičnimi pogoji in je raztopina zaščitena pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom, vsebuje 1 ml koncentrata.

Velikost pakiranja: škatla s 3 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba pregledati, da vsebina vial ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če so prisotni delci ali je koncentrat obarvan, se vial ne sme uporabiti.

Zdravilo MabCampath ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, zato ga je treba za intravensko infundiranje pripraviti v aseptičnih pogojih, razredčeno raztopino za infundiranje pa uporabiti v 8 urah po pripravi, zaščiteno pred svetlobo. Potrebno količino vsebine vial je treba dodati v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze za infundiranje. Vrečko je treba previdno obračati, da se raztopina premeša. Pomembno je zagotoviti sterilnost pripravljene raztopine, še zlasti ker ne vsebuje protimikrobnih konzervansov.

Raztopini zdravila MabCampath za infundiranje se ne sme dodati drugih zdravil; prav tako se drugih zdravil ne sme hkrati infundirati po isti intravenski liniji (glejte poglavje 4.5).

Med pripravo in ravnanjem z raztopino MabCampath je potrebna previdnost. Priporočljivo je uporabljati lateksne rokavice in zaščitna očala, da se prepreči izpostavljenost v primeru razbitja vial ali drugega naključnega razlitja. Ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost, ne smejo biti v stiku z zdravilom MabCampath.

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje. Morebitni razliti ali odpadni material je treba odstraniti s sežigom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/193/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 06/07/2001
Datum zadnjega podaljšanja: 10/07/2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Nemčija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glej Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Imetnik dovoljenja za promet se bo o podrobnostih izobraževalne brošure dogovoril s pristojnimi nacionalnimi programi.

Imetnik dovoljenja za promet bo poskrbel, da bodo imeli vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo MabCampath, na voljo strokovno zdravstveno opisno dokumentacijo, ki bo vsebovala naslednje:

- Izobraževalno brošuro
- Povzetek lastnosti zdravila (SPC) z navodilom za uporabo in označbo

Ključne komponente izobraževalne brošure

- tveganje oportunističnih okužb, še posebej za viremijo CMV
- priporočilo o izogibanju cepljenja z živim cepivom vsaj 12 mesecev po zdravljenju z zdravilom MabCampath
- tveganje reakcij po infundiranju
 - potreba po premedikaciji
 - da mora biti med uporabo zdravila na voljo zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, vključno z ukrepi za reanimacijo
 - da je tveganje reakcij po infundiranju najvišje v prvem tednu zdravljenja
 - če je reakcija zmerna ali močna, se mora odmerna shema nadaljevati z enako stopnjo (to pomeni brez zvečanja odmerka), dokler bolnik odmerka ne prenese dobro
 - če je bilo zdravljenje prekinjeno za več kot 7 dni, je treba zdravilo MabCampath ponovno uvesti s postopnim stopnjevanjem odmerka.

DRUGI POGOJI

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil vsakoletna Periodična poročila o varnosti (PSUR), razen če bo CHMP določil drugače.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 3.3 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predloženem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MabCampath 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
alemtuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml vsebuje 10 mg alemtuzumaba.
Ena ampula vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev edetat, polisorbit 80, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
3 x 3 ml ampule
30 mg/3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}
Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Morebitni razliti ali odpadni material je treba odstraniti s sežigom.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Imetnik dovoljenja za promet:

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/01/193/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

AMPULA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MabCampath 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
alemtuzumab
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 mg/3 ml

6. DRUGI PODATKI

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MabCampath 30 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
alemtuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml vsebuje 30 mg alemtuzumaba.
Ena viala vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi so: natrijev edetat, polisorbit 80, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
3 x 1 ml viala
30 mg/ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: {MM/LLLL}
Za rok uporabnosti rekonstituiranega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Morebitni razliti ali odpadni material je treba odstraniti s sežigom.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Imetnik dovoljenja za promet:

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/01/193/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVLPISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

MabCampath 30 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
alemtuzumab
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. NAVODILO ZA UPORABO

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

NAVODILO ZA UPORABO

MabCampath 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje alemtuzumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo MabCampath in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MabCampath
3. Kako uporabljati zdravilo MabCampath
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MabCampath
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO MABCAMPATH IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo MabCampath se uporablja za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), kar je rak limfocitov (vrsta belih krvnih celic). Uporablja se pri bolnikih, za katere kombinacija zdravljenja, ki vključuje fludarabin (drugo zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje levkemije), ni primerno.

Zdravilna učinkovina zdravila MabCampath, alemtuzumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonsko protitelo je protitelo (vrsta beljakovine), ki je namenjeno za prepoznavanje in vezavo na določeno strukturo (ki se imenuje antigen) in se nahaja v nekaterih celicah v telesu. Pri KLL nastaja preveč limfocitov. Alemtuzumab se veže na glikoproteine (beljakovina, ki je prekrita z molekulami sladkorja), ki se nahajajo na površini limfocitov. Posledica vezave je odmiranje limfocitov, kar pomaga pri zdravljenju KLL.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO MABCAMPATH

Ne uporabljajte zdravila MabCampath, če

- ste alergični (preobčutljivi) na alemtuzumab, beljakovine podobnega izvora ali katerokoli sestavino zdravila MabCampath (glejte poglavje 6 »Dodatne informacije«). O tem vam bo ustrezno svetoval zdravnik.
- imate kakšno okužbo
- ste okuženi s HIV
- imate še kakšno drugo aktivno maligno bolezen
- ste noseči (glejte tudi »Nosečnost«).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila MabCampath

Ko **prvič dobite** zdravilo MabCampath, se vam lahko kmalu po prvih infundiranjih pojavijo neželeni učinki (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). Med nadaljevanjem zdravljenja se bodo neželeni učinki postopoma zmanjšali.

Zdravnik vam bo morda predpisal tudi

- **steroidne, antihistaminike ali analgetike** (proti zvišani telesni temperaturi), ki bodo pomagali zmanjšati nekatere neželene učinke.
Zdravnik odmerka zdravila MabCampath ne bo povečal, dokler se učinki ne zmanjšajo.

Zdravljenje z zdravilom MabCampath lahko zmanjša vašo naravno odpornost proti okužbam zato boste

- za dodatno zaščito morda dobili **antibiotike in protivirusna zdravila**.

Med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še vsaj dva meseca po koncu zdravljenja bo zdravnik preverjal, če imate simptome virusne okužbe s *CMV (citomegalovirus)*.

Zdravnik vas bo skrbno nadzoroval, če

- imate **bolno srce ali bolečine v prsnem košu** in/ali dobivate zdravila proti **visokemu krvnemu tlaku**, kajti zdravilo MabCampath lahko te težave poslabša.
Pri bolnikih s temi težavami je lahko tveganje za srčno kap večje.
- so vas v preteklosti zdravili s **kemoterapijo** ali z **zdravili**, pri katerih obstaja veliko tveganje za povzročitev okvare na srcu; vaš zdravnik bo med uporabo zdravila MabCampath nadzoroval delovanje vašega srca (npr. EKG, srčno frekvenco, telesno maso).
- imate druge neželene učinke, najpogosteje spremembe v krvi, zaradi jemanja zdravila MabCampath. Zdravnik bo učinke zdravljenja in vaš napredek natančno nadzoroval z rednimi pregledi in odvzemi krvi za preiskave.
- ste starejši od 65 let, kajti mogoče je da boste zdravilo prenašali težje kot drugi bolniki.

Pri infundiranju se lahko pojavi **alergična ali preobčutljivostna reakcija** na raztopino MabCampath in še posebej na beljakovino, ki jo vsebuje. V tem primeru bo zdravnik ustrezno ukrepal.

Zaradi možnosti smrtno nevarne reakcije na **transfuzijo** katerih koli krvnih izdelkov po zdravljenju z zdravilom MabCampath vam priporočamo, da se pred transfuzijo s svojim zdravnikom posvetujete o **obsevanju krvnih izdelkov**. Če se vam po transfuziji pojavi kakršen koli nenavaden simptom, takoj obvestite zdravnika.

Uporaba zdravila MabCampath ni priporočljiva pri otrocih mlajših od 17 let in pri bolnikih z boleznimi ledvic ali jeter.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zlasti pomembno je, da zdravila MabCampath **ne** dobite manj kot 3 tedne pred oz. po **drugih zdravilih proti raku**.

Prav tako vas med zdravljenjem in vsaj še 12 mesecev po koncu zdravljenja ne smejo cepiti z živimi virusnimi cepivi. Pred vsakim cepljenjem se pogovorite s svojim zdravnikom.

Nosečnost

Nosečnice ne smejo dobivati zdravila MabCampath, zato morate

- svojemu zdravniku takoj povedati, če ste noseči ali mislite, da ste noseči,

- če ste ženska v rodni dobi ali ploden moški, morate pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ko se zdravljenje začne, morate nehati dojiti. Ne začnite znova dojiti prej kot 4 tedne po koncu zdravljenja; pred tem se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu zdravila MabCampath na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ker so pri bolnikih opazili pojave zmedenosti in zaspanosti, morate biti pri uporabi zdravila MabCampath previdni. Posvetujte se z zdravnikom.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO MABCAMPATH

Infundiranje zdravila MabCampath poteka preko infuzijske cevke v eno od vaših ven (glejte tudi informacije namenjene zdravstvenemu osebju).

Vsakič, ko boste dobili zdravilo MabCampath, vam bo raztopina tekla v kri približno 2 uri.

Zdravljenje z zdravilom MabCampath lahko traja do **12 tednov**, odvisno od vašega odziva na zdravljenje.

Prvi teden vam bo zdravnik počasi povečeval odmerek zdravila MabCampath. S tem se bo možnost pojava neželenih učinkov zmanjšala, vaše telo pa bo zdravilo MabCampath bolje prenašalo.

Če se pojavijo zgodnji neželeni učinki, boste večkrat zapored dobili začetne manjše odmerke, dokler ti učinki ne minejo ali se ne zmanjšajo. Zdravnik vas bo ves čas zdravljenja natančno nadzoroval in določil za vas primeren odmerek zdravila MabCampath.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila MabCampath, kot bi smeli

Če boste imeli kakršnekoli neželene učinke, vas bo zdravnik ustrezno zdravil.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo MabCampath neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Za zmanjšanje morebitnih neželenih učinkov vam bo zdravnik morda predpisal še druga zdravila ali pa vam bo spremenil odmerek (glejte poglavje 2. Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila MabCampath).

Pojavili so se **resni neželeni učinki**, vključno s težkim dihanjem, vnetjem pljuč, izredno kratko sapo, omedlevico, srčnim napadom, zmanjšanjem števila rdečih krvnih celic in zmanjšanjem števila trombocitov v krvi, okužbami, krvavitvijo v možganih (intrakranialna krvavitev), ki so bili usodni. Bolezni, povezane s prekomerno aktivnim imunskim sistemom, pri katerih vaš imunski sistem napade vaše telo, lahko povzročijo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov in/ali zmanjšanje števila belih krvnih celic in živčne bolezni ter so prav tako lahko usodne. **Če se vam pojavi katerikoli od teh neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.**

Poročali so tudi o prisotnosti protiteles proti rdečim krvnim celicam (pozitiven Coombsov test).

Zelo pogosti neželeni učinki (opazili so jih pri najmanj 1 od 10 bolnikov v kliničnih preskušanjih)

Ponavadi se prvi teden po začetku zdravljenja pojavi eden ali več teh učinkov

- zvišana telesna temperatura, drgetanje/mrzlica, znojenje, navzea (občutek slabosti), bruhanje, nizek krvni tlak, nizka raven belih/rdečih krvnih celic, okužbe (tudi pljučnica in zastrupitev krvi), draženje in/ali mehurčki v ustih, majhno število trombocitov, utrujenost, izpuščaj, srbenje, rdečkaste vzbrsti nad ravnjo kože, težko dihanje, glavobol, driska in izguba apetita.

Učinki so ponavadi le blagi ali zmerni in se med zdravljenjem postopoma zmanjšajo.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov v kliničnih preskušanjih)

- visok krvni tlak, hiter ali počasen srčni utrip, občutek razbijanja srca, žilni spazem
- rdečica obraza, podplutbe na koži
- spremembe okusa
- zmanjšana občutljivost za dotik
- omotica, vrtoglavica, omedlevica, drgetanje ali tresenje, nemir
- vnetje oči (konjunktivitis)
- mravljinčenje in pekoč občutek na koži
- nenormalno delovanje jeter, zaprtje, težave z želodcem, vetrovi
- vnetje, draženje in/ali tiščanje v pljučih, grlu in/ali obnosnih votlinah, nezadostna preskrba telesnih organov s kisikom, kašelj, izkašljevanje krvi
- krvavitve v trebuhu (npr. v želodcu in črevesju)
- reakcije na mestu infundiranja kot so pordelost, otekanje, bolečina, podplutbe, vnetje
- splošno slabo počutje, šibkost, bolečine v različnih delih telesa (mišicah, hrbtu, prsnem košu, kosteh, sklepih, želodcu in črevesju)
- hujšanje, dehidracija, žeja, otekanje spodnjih okončin, motnje v zaznavanju temperature, nizke vrednosti kalcija ali natrija v krvi
- gripi podobni simptomi
- ognojek, pordela koža ali alergijske kožne reakcije, mehurji na koži
- zmedenost, tesnoba, depresija, nespečnost.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov v kliničnih preskušanjih)

- bolezni kostnega mozga
- bolezni srca (zastoj srca, srčni infarkt, srčna kongestija, motnje srčnega ritma)
- bolezni krvi (motnje v strjevanju krvi, zmanjšana količina beljakovin, nizke vrednosti kalija)
- visoke vrednosti krvnega sladkorja, poslabšanje sladkorne bolezni
- krvavitve iz dlesni in vnetje dlesni, mehurčki na jeziku, krvavitve iz nosu
- tekočina v pljučih, težko dihanje, piski pri dihanju, nahod, nenormalni izvidi pljučnega delovanja, bolezni bezgavk
- razdražljivost, motnje mišljenja
- otekanje okrog oči
- zvonjenje v ušesih, naglušnost
- kolcanje, pogrkavanje
- hripavost
- nenormalno delovanje ledvic
- paraliza tankega črevesja
- impotenca
- motnje ravnotežja, povečana mišična napetost
- nenavadno povečana ali spremenjena občutljivost za dotik
- neobičajni občutki ali gibanje

- bolečine med uriniranjem, zmanjšan tok seča, pogosto uriniranje, prisotnost krvi v seču, nezmožnost zadrževanja seča (inkontinenca)
- sindrom razpada tumorja (presnovna motnja, ki se lahko začne z bolečinami v ledvenem predelu in prisotnostjo krvi v seču).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA MABCAMPATH

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila MabCampath ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na ampuli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo MabCampath je treba uporabiti v 8 urah po razredčenju. V tem času se raztopina lahko shrani pri 15 °C-30 °C ali v hladilniku.

Ne uporabljajte zdravila MabCampath, če pred uporabo opazite kakršnekoli znake delcev ali razbarvanja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo MabCampath

Zdravilna učinkovina je alemtuzumab.

1 ml vsebuje 10 mg alemtuzumaba. Ena ampula vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

Pomožne snovi so: dinatrijev edetat, polisorbit 80, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat in voda za injekcije.

Izgled zdravila MabCampath in vsebina pakiranja

Zdravilo MabCampath je na voljo v stekleni ampuli v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje.

Eno pakiranje zdravila MabCampath vsebuje 3 ampule.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdellovalec

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Prvi teden naj dobi bolnik prvi dan 3 mg zdravila MabCampath, nato drugi dan 10 mg in tretji dan 30 mg, odvisno kako bolnik zdravilo prenaša. Nato se priporoča odmere 30 mg na dan, trikrat na teden vsak drugi dan, največ 12 tednov.

Pred uporabo preglejte, da raztopina v ampuli ne vsebuje delcev in ni obarvana. Če so v njej delci ali je obarvana, je ne smete uporabiti.

Zdravilo MabCampath ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, zato ga morate za intravensko infuzijo pripraviti aseptično, razredčeno raztopino za infundiranje pa uporabiti v 8 urah po pripravi in jo zaščititi pred svetlobo. Potrebno količino vsebine ampule je treba dodati prek sterilnega, nevlaknastega 5 µm filtra, ki malo veže beljakovine v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze za infundiranje. Vrečko previdno obračajte, da boste raztopino premešali. Pazite na sterilnost pripravljene raztopine, še zlasti ker ne vsebuje protimikrobnih konzervansov.

Raztopini zdravila MabCampath ne smete dodati drugih zdravil in je tudi ne smete infundirati hkrati z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

Med pripravo in ravnanjem z raztopino MabCampath je potrebna previdnost. Priporočljivo je, da uporabljate lateksne rokavice in zaščitna očala. Tako boste preprečili izpostavljenost v primeru razbitja ampule ali drugega naključnega razlitja. Ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost, ne smejo biti v stiku z zdravilom MabCampath.

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje. Morebitni razliti ali odpadni material je treba odstraniti s sežigom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

NAVODILO ZA UPORABO

MabCampath 30 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje alemtuzumab

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo MabCampath in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo MabCampath
3. Kako uporabljati zdravilo MabCampath
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MabCampath
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO MABCAMPATH IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo MabCampath se uporablja za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (KLL), kar je rak limfocitov (vrsta belih krvnih celic). Uporablja se pri bolnikih, za katere kombinacija zdravljenja, ki vključuje fludarabin (drugo zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje levkemije), ni primerno.

Zdravilna učinkovina zdravila MabCampath, alemtuzumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonsko protitelo je protitelo (vrsta beljakovine), ki je namenjeno za prepoznavanje in vezavo na določeno strukturo (ki se imenuje antigen) in se nahaja v nekaterih celicah v telesu. Pri KLL nastaja preveč limfocitov. Alemtuzumab se veže na glikoproteine (beljakovina, ki je prekrita z molekulami sladkorja), ki se nahajajo na površini limfocitov. Posledica vezave je odmiranje limfocitov, kar pomaga pri zdravljenju KLL.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO MABCAMPATH

Ne uporabljajte zdravila MabCampath, če

- ste alergični (preobčutljivi) na alemtuzumab, beljakovine podobnega izvora ali katerokoli sestavino zdravila MabCampath (glejte poglavje 6 »Dodatne informacije«). O tem vam bo ustrezno svetoval zdravnik.
- imate kakšno okužbo
- ste okuženi s HIV
- imate še kakšno drugo aktivno maligno bolezen
- ste noseči (glejte tudi »Nosečnost«).

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila MabCampath

Ko **prvič dobite** zdravilo MabCampath, se vam lahko kmalu po prvih infundiranjih pojavijo neželeni učinki (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki). Med nadaljevanjem zdravljenja se bodo neželeni učinki postopoma zmanjšali.

Zdravnik vam bo morda predpisal tudi

- **steroidne, antihistaminike ali analgetike** (proti zvišani telesni temperaturi), ki bodo pomagali zmanjšati nekatere neželene učinke.
Zdravnik odmerka zdravila MabCampath ne bo povečal, dokler se učinki ne zmanjšajo.

Zdravljenje z zdravilom MabCampath lahko zmanjša vašo naravno odpornost proti okužbam zato boste

- za dodatno zaščito morda dobili **antibiotike in protivirusna zdravila**.

Med zdravljenjem z zdravilom MabCampath in še vsaj dva meseca po koncu zdravljenja bo zdravnik preverjal, če imate simptome virusne okužbe s *CMV (citomegalovirus)*.

Zdravnik vas bo skrbno nadzoroval, če

- imate **bolno srce ali bolečine v prsnem košu** in/ali dobivate zdravila proti **visokemu krvnemu tlaku**, kajti zdravilo MabCampath lahko te težave poslabša.
Pri bolnikih s temi težavami je lahko tveganje za srčno kap večje.
- so vas v preteklosti zdravili s **kemoterapijo** ali z **zdravili**, pri katerih obstaja veliko tveganje za povzročitev okvare na srcu; vaš zdravnik bo med uporabo zdravila MabCampath nadzoroval delovanje vašega srca (npr. EKG, srčno frekvenco, telesno maso).
- imate druge neželene učinke, najpogosteje spremembe v krvi, zaradi jemanja zdravila MabCampath. Zdravnik bo učinke zdravljenja in vaš napredek natančno nadzoroval z rednimi pregledi in odvzemi krvi za preiskave.
- ste starejši od 65 let, kajti mogoče je, da boste zdravilo prenašali težje kot drugi bolniki.

Pri infundiranju se lahko pojavi **alergična ali preobčutljivostna reakcija** na raztopino MabCampath in še posebej na beljakovino, ki jo vsebuje. V tem primeru bo zdravnik ustrezno ukrepal.

Zaradi možnosti smrtno nevarne reakcije na **transfuzijo** katerih koli krvnih izdelkov po zdravljenju z zdravilom MabCampath vam priporočamo, da se pred transfuzijo s svojim zdravnikom posvetujete o **obsevanju krvnih izdelkov**. Če se vam po transfuziji pojavi kakršen koli nenavaden simptom, takoj obvestite zdravnika.

Uporaba zdravila MabCampath ni priporočljiva pri otrocih mlajših od 17 let in bolnikih z boleznimi ledvic ali jeter.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zlasti pomembno je, da zdravila MabCampath **ne** dobite manj kot 3 tedne pred oz. po **drugih zdravilih proti raku**.

Prav tako vas med zdravljenjem in vsaj še 12 mesecev po koncu zdravljenja ne smejo cepiti z živimi virusnimi cepivi. Pred vsakim cepljenjem se pogovorite s svojim zdravnikom.

Nosečnost

Nosečnice ne smejo dobivati zdravila MabCampath, zato morate

- svojemu zdravniku takoj povedati, če ste noseči ali mislite, da ste noseči,

- če ste ženska v rodni dobi ali ploden moški, morate pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ko se zdravljenje začne, morate nehati dojiti. Ne začnite znova dojiti prej kot 4 tedne po koncu zdravljenja; pred tem se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu zdravila MabCampath na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ker so pri bolnikih opazili pojave zmedenosti in zaspanosti, morate biti pri uporabi zdravila MabCampath previdni. Posvetujte se z zdravnikom.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO MABCAMPATH

Infundiranje zdravila MabCampath poteka preko infuzijske cevke v eno od vaših ven (glejte tudi informacije namenjene zdravstvenemu osebju).

Vsakič, ko boste dobili zdravilo MabCampath, vam bo raztopina tekla v kri približno 2 uri.

Zdravljenje z zdravilom MabCampath lahko traja do **12 tednov**, odvisno od vašega odziva na zdravljenje.

Prvi teden vam bo zdravnik počasi povečeval odmerek zdravila MabCampath. S tem se bo možnost pojava neželenih učinkov zmanjšala, vaše telo pa bo zdravilo MabCampath bolje prenašalo.

Če se pojavijo zgodnji neželeni učinki, boste večkrat zapored dobili začetne manjše odmerke, dokler ti učinki ne minejo ali se ne zmanjšajo. Zdravnik vas bo ves čas zdravljenja natančno nadzoroval in določil za vas primeren odmerek zdravila MabCampath.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila MabCampath, kot bi smeli

Če boste imeli kakršnekoli neželene učinke, vas bo zdravnik ustrezno zdravil.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo MabCampath neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Za zmanjšanje morebitnih neželenih učinkov vam bo zdravnik morda predpisal še druga zdravila ali pa vam bo spremenil odmerek (glejte poglavje 2. Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila MabCampath).

Pojavili so se **resni neželeni učinki**, vključno s težkim dihanjem, vnetjem pljuč, izredno kratko sapo, omedlevico, srčnim napadom, zmanjšanjem števila rdečih krvnih celic in zmanjšanjem števila trombocitov v krvi, okužbami, krvavitvijo v možganih (intrakranialna krvavitev), ki so bili usodni. Bolezni, povezane s prekomerno aktivnim imunskim sistemom, pri katerih vaš imunski sistem napade vaše telo, lahko povzročijo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zmanjšanje števila trombocitov in/ali zmanjšanje števila belih krvnih celic in živčne bolezni ter so prav tako lahko usodne. **Če se vam pojavi katerikoli od teh neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.**

Poročali so tudi o prisotnosti protiteles proti rdečim krvnim celicam (pozitiven Coombsov test).

Zelo pogosti neželeni učinki (opazili so jih pri najmanj 1 od 10 bolnikov v kliničnih preskušanjih)

Ponavadi se prvi teden po začetku zdravljenja pojavi eden ali več teh učinkov:

- zvišana telesna temperatura, drgetanje/mrzlica, znojenje, navzea (občutek slabosti), bruhanje, nizek krvni tlak, nizka raven belih/rdečih krvnih celic, okužbe (tudi pljučnica in zastrupitev krvi), draženje in/ali mehurčki v ustih, majhno število trombocitov, utrujenost, izpuščaj, srbenje, rdečkaste vzbrsti nad ravnjo kože, težko dihanje, glavobol, driska in izguba apetita.

Učinki so ponavadi le blagi ali zmerni in se med zdravljenjem postopoma zmanjšajo.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov v kliničnih preskušanjih)

- visok krvni tlak, hiter ali počasen srčni utrip, občutek razbijanja srca, žilni spazem
- rdečica obraza, podplutbe na koži
- spremembe okusa
- zmanjšana občutljivost za dotik
- omotica, vrtoglavica, omedlevica, drgetanje ali tresenje, nemir
- vnetje oči (konjunktivitis)
- mravljinčenje in pekoč občutek na koži
- nenormalno delovanje jeter, zaprtje, težave z želodcem, vetrovi
- vnetje, draženje in/ali tiščanje v pljučih, grlu in/ali obnosnih votlinah, nezadostna preskrba telesnih organov s kisikom, kašelj, izkašljevanje krvi
- krvavitve v trebuhu (npr. v želodcu in črevesju)
- reakcije na mestu infundiranja kot so pordelost, otekanje, bolečina, podplutbe, vnetje
- splošno slabo počutje, šibkost, bolečine v različnih delih telesa (mišicah, hrbtu, prsnem košu, kosteh, sklepih, želodcu in črevesju)
- hujšanje, dehidracija, žeja, otekanje spodnjih okončin, motnje v zaznavanju temperature, nizke vrednosti kalcija ali natrija v krvi
- gripi podobni simptomi
- ognojek, pordela koža ali alergijske kožne reakcije, mehurji na koži
- zmedenost, tesnoba, depresija, nespečnost.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov v kliničnih preskušanjih)

- bolezni kostnega mozga
- bolezni srca (zastoj srca, srčni infarkt, srčna kongestija, motnje srčnega ritma)
- bolezni krvi (motnje v strjevanju krvi, zmanjšana količina beljakovin, nizke vrednosti kalija,)
- visoke vrednosti krvnega sladkorja, poslabšanje sladkorne bolezni
- krvavitve iz dlesni in vnetje dlesni, mehurčki na jeziku, krvavitve iz nosu
- tekočina v pljučih, težko dihanje, piski pri dihanju, nahod, nenormalni izvidi pljučnega delovanja, bolezni bezgavk
- razdražljivost, motnje mišljenja
- otekanje okrog oči
- zvonjenje v ušesih, naglušnost
- kolcanje, pogrkavanje
- hripavost
- nenormalno delovanje ledvic
- paraliza tankega črevesja
- impotenca
- motnje ravnotežja, povečana mišična napetost
- nenavadno povečana ali spremenjena občutljivost za dotik
- neobičajni občutki ali gibanje

- bolečine med uriniranjem, zmanjšan tok seča, pogosto uriniranje, prisotnost krvi v seču, nezmožnost zadrževanja seča (inkontinenca)
- sindrom razpada tumorja (presnovna motnja, ki se lahko začne z bolečinami v ledvenem predelu in prisotnostjo krvi v seču).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA MABCAMPATH

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila MabCampath ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo MabCampath je treba uporabiti v 8 urah po razredčenju. V tem času se raztopina lahko shrani pri 15 °C-30 °C ali v hladilniku.

Ne uporabljajte zdravila MabCampath, če pred uporabo opazite kakršnekoli znake delcev ali razbarvanja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo MabCampath

Zdravilna učinkovina je alemtuzumab.

1 ml vsebuje 30 mg alemtuzumaba. Ena viala vsebuje 30 mg alemtuzumaba.

Pomožne snovi so: dinatrijev edetat, polisorbit 80, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat in voda za injekcije.

Izgled zdravila MabCampath in vsebina pakiranja

Zdravilo MabCampath je na voljo v stekleni viali v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje.

Eno pakiranje zdravila MabCampath vsebuje 3 viale.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdellovalec

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Prvi teden naj dobi bolnik prvi dan 3 mg zdravila MabCampath, nato drugi dan 10 mg in tretji dan 30 mg, odvisno kako bolnik zdravilo prenaša. Nato se priporoča odmere 30 mg na dan, trikrat na teden vsak drugi dan, največ 12 tednov.

Pred uporabo preglejte, da raztopina v viali ne vsebuje delcev in ni obarvana. Če so v njej delci ali je obarvana, je ne smete uporabiti.

Zdravilo MabCampath ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, zato ga morate za intravensko infuzijo pripraviti aseptično, razredčeno raztopino za infundiranje pa uporabiti v 8 urah po pripravi in jo zaščititi pred svetlobo. Potrebno količino vsebine vial je treba dodati v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali 5 % raztopine glukoze za infundiranje. Vrečko previdno obračajte, da boste raztopino premešali. Pazite na sterilnost pripravljene raztopine, še zlasti ker ne vsebuje protimikrobnih konzervansov.

Raztopini zdravila MabCampath ne smete dodati drugih zdravil in je tudi ne smete infundirati hkrati z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

Med pripravo in ravnanjem z raztopino MabCampath je potrebna previdnost. Priporočljivo je, da uporabljate lateksne rokavice in zaščitna očala. Tako boste preprečili izpostavljenost v primeru razbitja vial ali drugega naključnega razlitja. Ženske, ki so noseče ali načrtujejo nosečnost, ne smejo biti v stiku z zdravilom MabCampath.

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje in odstranjevanje. Morebitni razlitji ali odpadni material je treba odstraniti s sežigom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie