

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

MabCampath 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg alemtuzumab

Varje ampull innehåller 30 mg alemtuzumab

Alemtuzumab är en på bioteknologisk väg framställd human IgG1 kappa monoklonal antikropp som är specifik för ett 21-28 kD lymfocytglykoprotein (CD52) som finns på cellens yta. Denna antikropp tillverkas av en cellkultur av däggdjursceller (äggstockarna hos kinesisk hamster) i form av suspension i en näringslösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning, färglöst till ljusgult.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabCampath är indicerat för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-KLL) för vilka fludarabin i kombination med annan kemoterapi inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

MabCampath bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Under den första veckan bör MabCampath administreras med följande dosökning: 3 mg dag 1, 10 mg dag 2 och 30 mg dag 3 förutsatt att varje dos tolereras väl. Därefter rekommenderas 30 mg om dagen administrerat 3 gånger per vecka, varannan dag i maximalt 12 veckor.

Hos de flesta patienter kan dosökning till 30 mg genomföras på 3-7 dagar. Om akuta måttliga till allvarliga biverkningar såsom hypotension, frossa, feber, andfåddhet, frysningar, klåda och bronkospasm (vissa av dessa kan bero på cytokinfrisättning) uppstår, vid antingen 3- eller 10 mg doser, bör dessa doser upprepas dagligen tills de tolereras väl, innan försök till vidare dosökning sker (se avsnitt 4.4).

Behandlingens medianduration var 11,7 veckor för tidigare obehandlade patienter och 9,0 veckor för tidigare behandlade patienter.

När patienten har uppnått laboratoriemässiga och kliniska kriterier för komplett respons, bör MabCampath avbrytas och patienten övervakas. Om patienten blir bättre (t.ex. vid partiell respons eller stabil sjukdom) och sedan uppnår en platå utan vidare förbättring i 4 veckor eller mer, bör MabCampath avbrytas och patienten övervakas. Behandlingen bör även avbrytas om sjukdomsprogress kan påvisas.

Åtföljande läkemedel

Premedicinering

Patienter skall premedicineras med orala eller intravenösa steroider, ett lämpligt antihistamin och analgetika 30–60 minuter före varje MabCampath-infusion under dosökningen och därefter när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Profylaktiska antibiotika

Antibiotika och antivirala medel bör rutinmässigt administreras under samt efter behandlingen (se avsnitt 4.4.).

Riktlinjer för dosmodifiering

Det finns inga rekommenderade dosmodifieringar för allvarlig lymfopeni med hänsyn till verkningsmekanismen för MabCampath.

I händelse av allvarlig infektion eller svår hematologisk toxicitet skall behandling med MabCampath avbrytas tills tillståndet gått tillbaka. Avbrytande av behandling med MabCampath rekommenderas även hos patienter vars trombocytantal faller till $< 25\,000/\mu\text{l}$ eller vars absoluta neutrofila granulocytantal (ANC) faller till $< 250/\mu\text{l}$. Behandling med MabCampath kan återinsättas då infektionen eller toxiciteten avklingat. Behandling med MabCampath skall avbrytas permanent om autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni uppkommer. Följande tabell sammanfattar rekommenderad metod för dosmodifiering efter uppkomsten av hematologisk toxicitet under behandling:

<u>Hematologiska värden</u>	<u>Dosförändring*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ och/eller trombocytantal $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Vid första tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 30 mg när ANC är $\geq 500/\mu\text{l}$ och trombocytantalet är $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Vid andra tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 10 mg när ANC är $\geq 500/\mu\text{l}$ och trombocytantalet är $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Vid tredje tillfället	Avbryt MabCampath-behandlingen.
$\geq 50\%$ minskning från utgångsvärdet hos patienter som påbörjar behandlingen med ett utgångsvärde för ANC på $\leq 250/\mu\text{l}$ och/eller ett utgångsvärde för trombocytantal på $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Vid första tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 30 mg när värdet(na) återgår till utgångsnivån.
Vid andra tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 10 mg när värdet(na) återgår till utgångsnivån.
Vid tredje tillfället	Avbryt MabCampath-behandlingen.

*Om uppehållet mellan doseringarna är ≥ 7 dagar, påbörja behandlingen med MabCampath 3 mg och trappa upp till 10 mg och därefter till 30 mg efter tolerans.

Särskilda patientgrupper

Äldre (över 65 år)

Rekommendationer beskrivna enligt ovan för vuxna. Patienter bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga studier har utförts.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för MabCampath för barn i åldern 17 år eller yngre har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

MabCampath-lösningen måste beredas enligt instruktionerna i avsnitt 6.6. Alla doser skall administreras genom intravenös infusion under cirka 2 timmar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot alemtuzumab, mot murina proteiner, eller mot något av hjälpämnen.
- Aktiva systemiska infektioner.
- HIV-infektion.
- Andra aktiva maligniteter.
- Graviditet.

4.4 Varningar och försiktighet

Akuta biverkningar, vilka kan uppstå under den initiala dosökningen och där vissa kan bero på cytokinfrisättning, inkluderar hypotension, frossa/stelhet, feber, andfåddhet samt hudutslag. Ytterligare biverkningar är bland annat illamående, urtikaria, kräkning, trötthet, dyspné, huvudvärk, klåda, diarré och bronkialspasm. Frekvensen av infusionsreaktioner var högst under den första behandlingsveckan och sjönk under behandlingens andra och tredje vecka både hos patienter som tidigare ej behandlats med MabCampath och hos patienter som tidigare har behandlats.

Om dessa biverkningar är måttliga till allvarliga, bör dosering fortsätta på samma nivå innan dosökning sker, med lämplig premedicinering, tills varje dos tolereras väl. Vid uppehåll i behandlingen i mer än 7 dagar, bör MabCampath återinsättas med gradvis dosökning.

Övergående hypotension har uppstått hos patienter behandlade med MabCampath. Försiktighet skall iakttas under behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom, angina och/eller hos patienter som behandlas med antihypertensivt läkemedel. Hjärtinfarkt och hjärtstillestånd har observerats i samband med infusion av MabCampath i denna patientgrupp.

Bedömningar och kontinuerlig kontroll av hjärtfunktion (t.ex. ekokardiografi, hjärtfrekvens och kroppsvikt) skall övervägas hos patienter som tidigare behandlats med potentiellt kardiotoxiska medel.

Det rekommenderas att patienter premedicineras med orala eller intravenösa steroider 30-60 minuter innan varje infusion av MabCampath under upptrappning av dos och om kliniskt indicerat. Steroider kan avbrytas efter behov när dosökningen har uppnåtts. Som tillägg kan ett oralt antihistamin, t.ex. 50 mg difenhydramin och ett analgetikum, t.ex. 500 mg paracetamol, ges. I fall där allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kvarstår, kan infusionstiden förlängas till upp till 8 timmar, efter beredning av den utspädda lösningen för infusion av MabCampath.

Kraftig sänkning av lymfocytantalet är en väntad farmakologisk effekt av MabCampath, som ofrånkomligen uppstår, och eventuellt kan kvarstå en tid. CD4 och CD8 T-cellsantalet börjar stiga från vecka 8-12 under behandlingen och återhämtningen fortsätter i flera månader efter avbrytande av behandlingen. Hos patienter som tidigare ej fått MabCampath skedde återhämtningen av CD4+-antalet till ≥ 200 celler/ μ l 6 månader efter behandling, dock var medianen 183 celler/ μ l 2 månader efter

behandling. Hos tidigare behandlade patienter som fick MabCampath är mediantiden för att uppnå nivån 200 celler/ μ l 2 månader efter sista infusionen av MabCampath men det kan ta mer än 12 månader att uppnå samma nivåer som innan behandlingsstart. Detta kan predisponera patienter för opportunistiska infektioner. Därför rekommenderas starkt att infektionsprofylax initieras (t.ex. trimetoprim/sulfametoxazol, 1 tablett två gånger dagligen, 3 dagar i veckan, eller annan profylax mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) samt ett effektivt oralt antiherpesmedel såsom famciclovir, 250 mg två gånger dagligen) under behandlingen och i minst 2 månader efter avslutad MabCampath behandling eller tills CD4+antalet återgått till minst 200 celler/ μ l, beroende på vilket som sker sist.

Det kan finnas en ökad risk för infektionsrelaterade komplikationer efter behandling med flera kemoterapeutiska ämnen eller biologiska ämnen.

På grund av risken för transfusionsassocierad graft-versus-host-sjukdom (TAGVHD) rekommenderas att patienter som har behandlats med MabCampath får bestrålade blodprodukter.

Asymtomatisk laboratoriepositiv viremi med cytomegalovirus (CMV) skall inte nödvändigtvis betraktas som en allvarlig infektion som kräver att behandlingen avbryts. Kontinuerlig klinisk bedömning skall göras avseende symtomatisk CMV-infektion under MabCampath-behandlingen och i minst 2 månader sedan behandlingen slutförts.

Övergående neutropeni av tredje eller fjärde graden är vanligt förekommande 5–8 veckor efter påbörjad behandling. Övergående trombocytopeni av tredje eller fjärde graden är vanligt förekommande under de 2 första veckorna av behandlingen, därefter stiger trombocyntalet hos de flesta patienterna. Kontroller av blodstatus är därför nödvändigt. Om allvarlig hematologisk toxicitet uppstår bör behandling med MabCampath avbrytas tills tillståndet gått tillbaka. Behandlingen kan återinsättas efter återgång av den hematologiska toxiciteten (se avsnitt 4.2). Behandling med MabCampath skall avbrytas permanent om autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni uppkommer.

Under behandling med MabCampath bör fullständigt blodstatus samt trombocyträkning utföras med regelbundna intervaller och mer frekvent hos patienter som utvecklar cytopenier.

Det är inte nödvändigt att rutinmässigt utföra regelbunden och systematisk mätning av uttryck av CD52. Om förnyad behandling övervägs kan det dock vara klokt att konfirmera närvaro av uttryck av CD52. I data som är tillgängliga från patienter som fått MabCampath som förstahandsbehandling observerades ingen förlust av CD52-uttryck kring tiden för sjukdomsprogression eller dödsfall.

Patienter kan utveckla allergi eller överkänslighetsreaktion mot MabCampath samt mot murina eller chimära monoklonala antikroppar.

Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner samt beredskap att vidta akuta åtgärder måste finnas i händelse av att en reaktion skulle inträffa under administreringen (se avsnitt 4.2).

Män och kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter behandling med MabCampath (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Inga studier har utförts som specifikt inriktats på ålderns betydelse för disposition av toxicitet av MabCampath. Äldre patienter (> 65 år) tolererar i allmänhet cytotoxisk behandling mindre väl än yngre individer. Eftersom KLL är vanligast förekommande i denna äldre åldersgrupp bör dessa patienter övervakas noga (se avsnitt 4.2). I studierna av tidigare obehandlade och tidigare behandlade patienter observerades inga betydande skillnader i säkerhet och effekt relaterade till ålder; databasernas storlek är dock begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier avseende läkemedelsinteraktioner har utförts med MabCampath. Inga kända kliniskt relevanta interaktioner finns mellan MabCampath och andra medicinska produkter. Eftersom MabCampath är ett rekombinant humaniserat protein förväntas inte någon P450-medierad interaktion läkemedel-läkemedel. Det rekommenderas dock att MabCampath inte ges inom 3 veckor efter behandling med andra kemoterapeutiska ämnen.

Trots att det inte har studerats rekommenderas det att patienter inte bör ges levande virala vacciner under minst 12 månader efter avslutad MabCampathbehandling. Förmågan att generera primär eller anamnestic humoral respons till något vaccin har ej studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

MabCampath är kontraindicerat under graviditet. Det är känt att humant IgG passerar placentabarriären. MabCampath kan tänkas passera placenta och kan då möjligen orsaka fetal B- och T-cellsbrist. Reproduktionsstudier på djur har ej utförts med MabCampath. Det är inte känt om MabCampath kan orsaka fosterskada när det administreras till gravida.

Män och kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen samt i 6 månader efter behandling med MabCampath (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om MabCampath utsöndras i bröstmjölke. Om behandling är nödvändig bör amning avbrytas under behandling och i minst 4 veckor efter avslutad behandling med MabCampath.

Fertilitet

Det finns inga definitiva studier av MabCampath som utvärderar dess inverkan på fertiliteten. Det är inte känt om MabCampath kan påverka fertiliteten hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att köra bil eller handha maskiner. Då förvirring och somnolens har rapporterats skall försiktighet iakttagas.

4.8 Biverkningar

I tabellerna nedan rapporteras biverkningar enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Frekvenserna baseras på data från kliniska prövningar. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Frekvenserna definieras som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Det finns ingen information om biverkningar som förekommer i lägre frekvens på grund av den studerade populationens storlek; n=147 för tidigare obehandlade patienter och n=149 för tidigare behandlade patienter.

De vanligaste biverkningarna för MabCampath är: infusionsreaktioner (pyrexia, frossa, hypotoni, urtikaria, illamående, utslag, takykardi, dyspné), cytopenier (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni, anemi), infektioner (viremi med CMV, infektion med CMV, övriga infektioner, gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar, buksmärta) och neurologiska symtom (insomnia, ångest). De vanligaste allvarliga biverkningarna är cytopenier, infusionsreaktioner och

immunsuppression/infektioner.

Biverkningar hos tidigare obehandlade patienter

Säkerhetsdata från tidigare obehandlade B-KLL-patienter baseras på biverkningar som uppkom vid studien av 147 patienter som rekryterats till en randomiserad, kontrollerad studie av MabCampath som enda läkemedel administrerat vid en dos på 30 mg intravenöst tre gånger per vecka i upp till 12 veckor, inklusive dosökningsperioden. Ungefär 97 % av tidigare obehandlade patienter drabbades av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos tidigare obehandlade patienter förekom vanligtvis under den första behandlingsveckan.

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar som observerades under behandlingen, eller inom 30 dagar efter det att MabCampath-behandlingen slutförts, med sjunkande allvarlighetsgrad.

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Infektioner och infestationer	Viremi med cytomegalovirus	Pneumoni	Sepsis
	Infektion med cytomegalovirus	Bronkit	Bakteremi med stafylokocker
		Faryngit	Tuberkulos
		Oral candidiasis	Bronkopneumoni
			Herpes ophtalmicus
			Infektion med betahemolytiska streptokocker
			Candidiasis
			Genital candidiasis
			Urinvägsinfektion
			Cystit
			Kroppssvamp
			Nasofaryngit
			Rinit
Blodet och lymfsystemet		Neutropen feber	Agranulocytos
		Neutropeni	Lymfopeni
		Leukopeni	Lymfadenopati
		Trombocytopeni	Epistaxis
		Anemi	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
			Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Viktminskning	Tumörlös-syndrom
			Hyperglykemi
			Sänkt totalt protein
			Anorexi
Psykiska störningar		Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope	Vertigo
		Yrsel	
		Tremor	
		Parestesi	
		Hypoestesi	
		Huvudvärk	

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Ögon			Konjunktivit
Hjärtat		Cyanos	Hjärtstillestånd
		Bradykardi	Hjärtinfarkt
		Takykardi	Angina pectoris
		Sinustakykardi	Förmaksflimmer
			Supraventrikulär arytmi
			Sinusbradykardi
			Supraventrikulära extrasystolier
Blodkärl	Hypotension	Hypertension	Ortostatisk hypotension
			Värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Rodnad
		Bronkialspasm	Hypoxi
		Dyspné	Pleuraugjutning
			Dysfoni
Magtarmkanalen			Rinorré
	Illamående	Kräkning	Ileus
		Buksmäta	Munproblem
			Magproblem
Hud och subkutan vävnad			Diarré
	Urtikaria	Allergisk dermatit	Kliande hudutslag
	Hudutslag	Klåda	Makulära hudutslag
		Hyperhidros	Erytematösa hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Erytem	Dermatit
		Myalgi	Bensmäta
		Muskuloskeletal smärta	Artralgi
		Ryggsmäta	Muskuloskeletal smärta i bröstorgen
			Muskelspasmer
Njuror och urinvägar			Sänkt urinflöde
			Dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Trötthet	Mukosainflammation
	Frossa	Asteni	Erytem vid infusionsstället
			Lokaliserade ödem
			Ödem vid infusionsstället
			Sjukdomskänsla

Akuta infusionsreaktioner omfattande feber, frossbrytningar, illamående, kräkning, hypotoni, trötthet, hudutslag, urtikaria, dyspné, huvudvärk, klåda, och diarré har rapporterats. Majoriteten av dessa biverkningar är lindriga till måttliga i sin svårighetsgrad. Akuta infusionsreaktioner förekommer vanligtvis under den första behandlingsveckan och avtar därefter påtagligt. Infusionsreaktioner av grad 3 eller 4 är ovanliga efter första behandlingsveckan.

Biverkningar hos tidigare behandlade patienter

Säkerhetsdata från tidigare behandlade patienter med B-KLL baseras på 149 patienter som rekryterats till singelarmsstudier av MabCampath (studie 1, 2 och 3). Mer än 80 % av tidigare behandlade patienter kan förväntas få biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna förekommer vanligtvis under den första behandlingsveckan.

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Infektioner och infestationer	Sepsis	Infektion med cytomegalovirus	Bakteriell infektion
	Pneumoni	Infektion med pneumocystis jiroveci	Virusinfektion
	Herpes simplex	Pneumonit	Svampdermatit
		Svampinfektion	Laryngit
		Candidiasis	Rinit
		Herpes zoster	Onykomykos
		Abscess	
		Urinvägsinfektion	
		Sinusit	
		Bronkit	
		Övre luftvägsinfektion	
		Faryngit	
		Infektion	
Neoplasmer, benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)			Lymfomliknande störning
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni	Neutropen feber	Benmärgsaplasi
	Trombocytopeni	Pancytopeni	Disseminerad intravaskulär koagulation
	Anemi	Leukopeni	Hemolytisk anemi, sänkt haptoglobin
		Lymfopeni	Benmärgsdepression
		Purpura	Epistaxis
			Blödande tandkött
			Onormalt blodvärde
Immunsystemet			Allergisk reaktion
			Allvarliga anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi	Hyponatremi	Hypokalemi
		Hypokalcemi	Förvärrad diabetes mellitus
		Viktninskning	
		Dehydrering	
		Törst	
Psykiska störningar		Konfusion	Depersonalisering
		Ångest	Personlighetsstörning
		Depression	Tankestörning
		Somnolens	Impotens
		Insomnia	Nervositet

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vertigo	Synkope
		Yrsel	Gånggrubbning
		Tremor	Dystoni
		Parestesi	Hyperestesi
		Hypoestesi	Neuropati
		Hyperkinesi	Förändrat smaksinne
		Förlust av smaksinne	
Ögon		Konjunktivit	Endoftalmit
Öron och balansorgan			Dövhet
			Tinnitus
Hjärtat		Palpitation	Hjärtstillestånd
		Takykardi	Hjärtinfarkt
			Förmaksflimmer
			Supraventrikulär takykardi
			Arytmi
			Bradykardi
			Onormalt EKG
Blodkär	Hypotension	Hypertension	Perifer ischemi
		Vasospasm	
		Blodvallning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Hypoxi	Stridor
		Hemoptys	Trångghetskänsla i halsen
		Bronkialsjasm	Lunginfiltrat
		Hosta	Pleurautgjutning
			Sänkta andningsljud
			Respiratorisk störning
Mag-tarmkanalen	Kräkning	Gastrointestinal blödning	Gastroenterit
	Illamående	Ulcerativ stomatit	Tungulceration
	Diaré	Stomatit	Gingivit
		Buksmäta	Hicka
		Dyspepsi	Eruktion
		Konstipation	Muntorrhet
		Flatulens	
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Bullöst hudutslag	Makulo-papulärt hudutslag
	Urtikaria	Erytematöst hudutslag	Hudproblem
	Hudutslag		
	Hyperhidros		
Muskuloskeletala system och bindväv		Artralgi	Bensmäta
		Myalgi	Hypertoni
		Skelettsmäta	
		Ryggsmäta	
Njurar och urinvägar			Hematuri
			Urininkontinens
			Minskat urinflöde
			Polyuri
			Onormal njurfunktion

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Frossa	Bröstsmärta	Lungödem
	Feber	Influensaliknande symtom	Perifera ödem
	Trötthet	Mukositis	Periorbitala ödem
		Ödem i munnen	Slemhinnesår
		Ödem	Blåmärken vid infusionsstället
		Asteni	Dermatit vid infusionsstället
		Sjukdomskänsla	Smärta vid infusionsstället
		Förändrad temperaturkänsla	
		Reaktion vid infusionsstället	
		Smärta	

Biverkningar som observerats under övervakning efter marknadsföring

Infusionsreaktioner: Allvarliga och ibland fatala reaktioner inkluderande bronkospasm, hypoxi, synkope, lunginfiltrat, akut respiratoriskt distressyndrom (ARDS), andningsuppehåll, hjärtinfarkt, arytmier, akut hjärtinsufficiens samt hjärtstillestånd har observerats. Allvarliga anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock och angioödem, har rapporterats efter administrering av MabCampath. Dessa symptom kan förbättras eller undvikas om premedicinering används vid dosökning (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer: Allvarliga, ibland fatala virala (t.ex. adenovirus, parainfluenza, hepatit B, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)), bakteriella (inkluderande tuberkulos och atypiska mycobakterioser, nokardios), protozoiska infektioner (t.ex. toxoplasma gondii) och svampinfektioner (t.ex. rhinocerebral mukormykos) inklusive de som beror på reaktivering av latent infektioner har förekommit under uppföljning efter lansering av produkten. Den rekommenderade anti-infektionsprofylaxen förefaller vara effektivt avseende reduktion av risken för PCP och herpes-infektioner (se avsnitt 4.4).

EBV-associerade lymfproliferativa sjukdomar, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats.

Blodet och lymfsystemet: Allvarliga blödningsreaktioner har rapporterats.

Immunsystemet: Allvarliga och ibland fatala autoimmuna fenomen inklusive autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain-Barrés syndrom och dess kroniska form, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradiculoneuropati har rapporterats. Ett positivt Coombs test har också observerats. Fatal transfusionsassocierad graft-versus-host-sjukdom (TAGVHD) har också rapporterats.

Metabolism och nutrition: Tumour lysis syndrom med fatal utgång har förekommit.

Centrala och perifera nervsystemet: Intrakraniell blödning med fatal utgång har förekommit hos patienter med trombocytopeni.

Hjärtat: Kronisk hjärtsvikt, kardiomyopati och sänkt ejektionsfraktion har rapporterats hos patienter som tidigare behandlats med potentiellt kardiotoxiska substanser.

4.9 Överdoser

Patienter har erhållit upprepade dosenheter av upp till 240 mg MabCampath. Frekvensen biverkningar av tredje och fjärde graden, så som feber, hypotension och anemi, kan vara högre hos dessa patienter. Det finns ingen känd specifik antidot mot MabCampath. Behandlingen består av att sätta ut MabCampath samt understödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar, ATC kod: L01XC04.

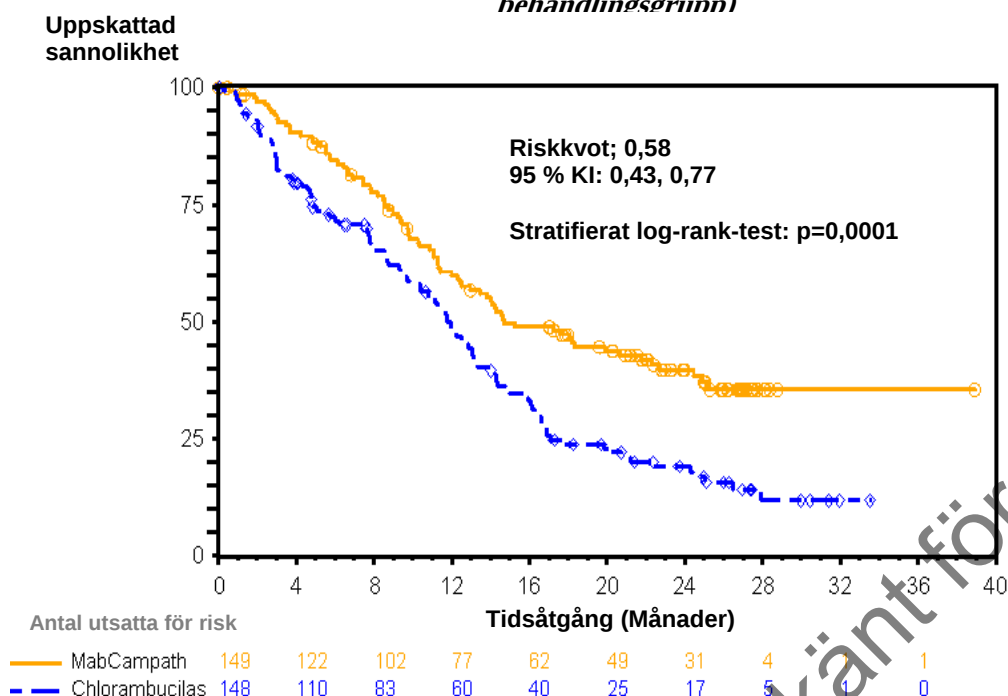
Alemtuzumab är en på bioteknologisk väg framställd human IgG1 kappa monoklonal antikropp som är specifik för ett 21-28 kD lymfocytglykoprotein (CD52) som primärt uttrycks på ytan av normala och maligna B och T-cellslymfocyter i perifert blod. Alemtuzumab har framställts genom att infoga sex komplementär-bestämmande områden från en IgG2a monoklonal antikropp hos råtta, till en human IgG1 immunoglobulinmolekyl.

Alemtuzumab orsakar lymfocytösa lymfocyter genom bindning till CD52, ett i hög grad uttryckt icke-modulerande antigen som finns på cellytan på väsentligen alla B och T-cellslymfocyter så väl som monocyter, tymocyter och makrofager. Antikroppen medierar lymfocytösa lymfocyter via komplementbindning och antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet. Antigenet har hittats hos en liten andel (< 5%) av granulocyterna, men ej på erytrocyter eller trombocyter. Alemtuzumab förefaller ej skada hematopoetiska stamceller eller progenitorceller.

Tidigare obehandlade patienter med B-KLL

Säkerheten och effekten för MabCampath evaluerades i en fas 3, öppen, randomiserad, jämförande prövning av tidigare obehandlade patienter med B-KLL i Rai-stadium I–IV vilka behövde behandling (Studie 4). MabCampath visades vara bättre än klorambucil enligt mätning med det primära resultatmåttet progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) (se Figur 1).

Figur 1: Progressionsfri överlevnad i studien av tidigare obehandlade patienter (per behandlingsörrunn)



De sekundära målen innefattade frekvenser för komplett respons (CR) och total respons (CR eller partiell respons) med användning av 1996 års NCIWG-kriterier, responsens duration, tid fram till alternativ behandling och säkerheten för de två behandlingsarmarna.

Sammanfattning av populationen med tidigare obehandlade patienter och utfall

	Oberoende granskning av responsfrekvens och duration		
	MabCampath n=149	Klorambucil n=148	P-värde
Medianålder (år)	59	60	Ej relevant
Sjukdom i Rai-stadium III/IV	33,6 %	33,1 %	Ej relevant
Frekvens för total respons	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Komplett respons	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
MRD-negativ****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Partiell respons	59,1 %	53,4 %	Ej relevant
Duration av respons**, CR eller PR (månader)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ej relevant
K-M-median (95 % konfidensintervall)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	
Tid fram till alternativ behandling (månader)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***
K-M-median (95 % konfidensintervall)			

*Pearsons chi-två-test eller Exact-test

** Duration för bästa respons

*** log-rank-test stratifierat med Rai-grupp (Stadium I-II jämfört med III-IV)

**** med 4-färgsflöde

Cytogenetiska analyser på tidigare obehandlade B-KLL-patienter:

Man har i allt högre grad förstått att den cytogenetiska profilen för B-KLL ger viktig prognostisk information och eventuellt kan prediktera responsen på vissa terapier. Av de tidigare obehandlade patienterna (n=282) för vilka cytogenetiska (FISH) baslinjedata fanns tillgängliga i Studie 4, så upptäcktes kromosomavvikelser hos 82 %, medan normal karyotyp upptäcktes hos 18 %. Kromosomavvikelser kategoriserades enligt Döhners hierarkiska modell. Av tidigare obehandlade patienter, behandlade antingen med MabCampath eller klorambucil, så fanns 21 patienter med 17p-deletion, 54 patienter med 11q-deletion, 34 patienter med trisomi 12, 51 patienter med normal karyotyp och 67 patienter med enbart 13q-deletion.

Total responsfrekvens (ORR) var överlägsen hos patienter med en 11q-deletion (87 % mot 29 %; $p<0,0001$) eller endast 13q-deletion (91 % mot 62 %; $p=0,0087$) som behandlades med MabCampath jämfört med klorambucil. En trend mot förbättrad ORR observerades hos patienter med 17p-deletion som behandlades med MabCampath (64 % mot 20 %; $p=0,0805$). Kompletta remissioner var också bättre hos patienter med enbart 13q-deletion som behandlades med MabCampath (27 % mot 0 %; $p=0,0009$). Median-PFS var bättre hos patienter med enbart 13q-deletion som behandlades med MabCampath (24,4 mot 13,0 månader; $p=0,0170$ stratifierat med Rai-stadium). En trend mot förbättrad PFS observerades hos patienter med 17p-deletion, trisomi 12 och normal karyotyp, vilket inte nådde signifikans på grund av en liten sampelstorlek.

Bedömning av CMV med PCR:

I den randomiserade kontrollerade studien med tidigare obehandlade patienter (Studie 4), testades patienter i MabCampath-armen varje vecka avseende CMV med en PCR-analys (polymeraskedjereaktion) från inledningen till och med behandlingens slut, och varannan vecka under de första 2 månaderna efter behandlingen. I denna studie rapporterades asymtomatisk positiv PCR endast för CMV hos 77/147 (52,4 %) av MabCampath-behandlade patienter; symtomatisk CMV-infektion rapporterades mindre ofta hos 23/147 MabCampath-behandlade patienter (16 %). I MabCampath-armen fick 36/77 (46,8 %) av patienterna med asymtomatisk PCR-positiv CMV antiviral terapi och för 47/77 (61 %) av dessa patienter avbröts MabCampath-terapin. Förekomsten av asymtomatisk positiv PCR för CMV eller symtomatisk PCR-positiv CMV-infektion under behandling med MabCampath hade ingen mätbar påverkan på den progressionsfria överlevnaden (PFS).

Tidigare behandlade B-KLL-patienter:

Fastställande av effekten av MabCampath är baserad på generell respons och överlevnad. Tillgängliga data från tre okontrollerade B-KLL-studier är sammanställda i följande tabell:

Effektparametrar	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Antal patienter	93	32	24
Diagnostisk grupp	B-KLL patienter som erhållit ett alkylterande medel och ej haft effekt av fludarabin	B-KLL patienter som ej haft effekt av eller fått återfall till följd av behandling med konventionell kemoterapi	B-KLL (plus en PLL) patienter som ej haft effekt av eller fått återfall till följd av behandling med fludarabin
Medianålder (år)	66	57	62
Sjukdomskaraktäristika (%)			
Rai Stage III/IV	76	72	71
B-symptom	42	31	21
Tidigare behandlingar (%):			
Alkylterande medel	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Antal tidigare regimer (variationsvidd)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Initiala doseringsregim	Gradvis ökning från 3 till 10 till 30 mg	Gradvis ökning från 10 till 30 mg	Gradvis ökning från 10 till 30 mg

Effektparametrar	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Slutlig doseringsregim	30 mg iv 3 ggr per vecka	30 mg iv 3 ggr per vecka	30 mg iv 3 ggr per vecka
Generell responsgrad (%) (95% konfidensintervall)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Komplett respons	2	0	0
Partiell respons	31	21	29
Medianduration av respons (månader) (95% konfidensintervall)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Mediantid till respons (månader) (95% konfidensintervall)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Progressfri överlevnad (månader) (95% konfidensintervall)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Överlevnad (månader): (95% konfidensintervall)			
Alla patienter	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Responders	33 (26-EU)	44 (28-EU)	36 (19-EU)

EU = ej uppnått

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiken blev karakteriserad hos patienter, behandlade för första gången med MabCampath, med kronisk lymfatisk B-cellsleukemi (B-KLL) och som tidigare behandlats utan framgång med purinanaloger. MabCampath administrerades som en 2 timmars intravenös infusion enligt rekommenderad dosering, med en initial dos om 3 mg och ökning till 30 mg, 3 gånger i veckan, i upp till 12 veckor. MabCampaths farmakokinetik följde en 2-kompartimentmodell och uppvisade en icke linjär eliminationskinetik. Efter den sista 30 mg dosen var medianvolymen för distributionen vid steady state 0,15 l/kg (intervall: 0,1-0,4 l/kg), vilket indikerar att distributionen primärt skedde till extracellulär vätska och plasmakompartiment. Systemisk clearance minskade med upprepade administrering på grund av sänkt receptormedierad clearance (dvs förlust av perifera CD52-receptorer). Vid upprepade administrering och efterföljande ackumulation av plasmakoncentrationen uppnådde eliminationshastigheten första ordningens kinetik. Som sådan var halveringstiden 8 timmar (intervall: 2-32 timmar) efter den första 30 mg dosen och var 6 dagar (intervall: 1-14 dagar) efter den sista 30 mg dosen. Steady statekoncentrationer uppnåddes efter cirka 6 veckors dosering. Ingen uppenbar skillnad i farmakokinetiken mellan män och kvinnor observerades, ej heller någon uppenbar skillnad relaterad till ålder observerades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk utvärdering av alemtuzumab hos djur har begränsats till cynomolgusapan på grund av frånvaro av uttryck av CD52 antigenet hos ickeprimater.

Lymfocytopeni var den vanligast förekommande behandlingsrelaterade effekten hos denna art. En lätt kumulativ effekt av graden av lymfocytsänkning kunde ses i studier med upprepade doser, i jämförelse med studier med enstaka doser. Lymfocytsänkningen var snabbt reversibel efter upphörande av dosering. Reversibel neutropeni kunde ses till följd av daglig intravenös eller subkutan dosering i 30 dagar, men ej efter enstaka doser eller daglig dosering i 14 dagar. Histopatologiska resultat från benmärgsprov visade inga anmärkningsvärda förändringar som kan tillskrivas behandlingen. Enstaka intravenösa doser på 10 och 30 mg/kg gav moderat till allvarlig dosrelaterad hypotension följt av lätt takykardi.

Fabbindning av MabCampath observerades i lymfoid vävnad samt i mononukleära fagocytsystemet. Signifikant Fabbindning observerades också i manliga genitalia (epididymis, sperma, seminal vesikler) samt i huden.

Inga andra fynd i ovanstående toxicitetsstudier ger information av signifikant relevans till klinisk

användning.

Inga lång- eller korttidsstudier på djur, för att fastställa karcinogen och mutagen potential, har utförts beträffande MabCampath.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumedetat
Polysorbat 80
Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Dibasiskt natriumfosfat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Denna medicinska produkt får ej blandas med andra medicinska produkter än dem som nämns i avsnitt 6.6.

Ingen känd inkompatibilitet finns med andra medicinska produkter. Andra medicinska produkter ska dock inte tillföras infusionen med MabCampath eller samtidigt infunderas genom samma intravenösa kanal.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull: 3 år

Utspädd lösning: MabCampath innehåller inte något anti mikrobiellt konserveringsmedel. MabCampath bör användas inom 8 timmar efter spädning. Lösningar kan förvaras vid 15-30°C eller i kylskåp. Förvaring kan endast accepteras om beredning av lösning skett under strikt sterila förhållanden och om lösningen skyddats från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klarglas, typ I-ampull som innehåller 3 ml koncentrat.
Förpackningsstorlek: förpackning med 3 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ampullens innehåll bör innan administrering inspekteras beträffande partikelinnehåll samt missfärgning. Om partiklar kan ses eller om koncentratet är färgat bör ampullen inte användas.

MabCampath innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, därför rekommenderas användande av aseptisk teknik vid beredning av MabCampath lösning för intravenös infusion, samt att den utspädda lösningen för infusion skyddas från ljus och ges inom 8 timmar efter beredning. Den

erforderliga mängden av ampullens innehåll tillsätts 100 ml natriumkloridlösning för infusion 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning för infusion (5%) via ett sterilt lågproteinbindande, ickefiber, 5 µm filter. Infusionspåsen bör vändas försiktigt så att lösningen blandas. Iakttag aktsamhet för att försäkra steriliteten hos den färdigberedda lösningen, särskilt då den inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel.

Andra medicinska produkter bör inte tillsättas MabCampathlösningen eller samtidigt infunderas via samma intravenösa venväg (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttagas vid hantering och beredning av MabCampath lösning. Det rekommenderas att använda latexhandskar samt skyddsglasögon, för att undvika exposition, i händelse av att ampullen går sönder eller annat oavsiktligt spill. Gravida eller kvinnor som försöker bli gravida bör ej handha MabCampath.

Instruktioner för korrekt handhavande samt avfallshantering bör studeras. Spill eller avfallsmaterial kan förstöras via förbränning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/193/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 06/07/2001
Datum för förnyat godkännande: 10/07/2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabCampath 30 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska innehåller 30 mg alemtuzumab
Varje injektionsflaska innehåller 30 mg alemtuzumab

Alemtuzumab är en på bioteknologisk väg framställd human IgG1 kappa monoklonal antikropp som är specifik för ett 21-28 kD lymfocytglykoprotein (CD52) som finns på cellens yta. Denna antikropp tillverkas av en cellkultur av däggdjursceller (äggstockarna hos kinesisk hamster) i form av suspension i en näringslösning.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning. Färglöst till ljusgult koncentrat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

MabCampath är indicerat för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-KLL) för vilka fludarabin i kombination med annan kemoterapi inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

MabCampath bör administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av cancer behandling.

Dosering

Under den första veckan bör MabCampath administreras med följande dosökning: 3 mg dag 1, 10 mg dag 2 och 30 mg dag 3 förutsatt att varje dos tolereras väl. Därefter rekommenderas 30 mg om dagen administrerat 3 gånger per vecka, varannan dag i maximalt 12 veckor.

Hos de flesta patienter kan dosökning till 30 mg genomföras på 3-7 dagar. Om akuta måttliga till allvarliga biverkningar såsom hypotension, frossa, feber, andfåddhet, frysningar, klåda och bronkospasm (vissa av dessa kan bero på cytokinfrisättning) uppstår, vid antingen 3- eller 10 mg doser, bör dessa doser upprepas dagligen tills de tolereras väl, innan försök till vidare dosökning sker (se avsnitt 4.4).

Behandlingens medianduration var 11,7 veckor för patienter som tidigare ej behandlats och 9,0 veckor för patienter som tidigare har behandlats.

När patienten har uppnått laboratoriemässiga och kliniska kriterier för komplett respons, bör MabCampath avbrytas och patienten övervakas. Om patienten blir bättre (t.ex. vid partiell respons eller stabil sjukdom) och sedan uppnår en plåtå utan vidare förbättring i 4 veckor eller mer, bör MabCampath avbrytas och patienten övervakas. Behandlingen bör även avbrytas om sjukdomsprogress kan påvisas.

Åtföljande läkemedel

Premedicinering

Patienter skall premedicineras med orala eller intravenösa steroider, ett lämpligt antihistamin och analgetika 30–60 minuter före varje MabCampath-infusion under dosökningen och därefter när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Profylaktiska antibiotika

Antibiotika och antivirala medel bör rutinmässigt administreras under samt efter behandlingen (se avsnitt 4.4).

Riktlinjer för dosmodifiering

Det finns inga rekommenderade dosmodifieringar för allvarlig lymfopeni med hänsyn till verkningsmekanismen för MabCampath.

I händelse av allvarlig infektion eller svår hematologisk toxicitet skall behandling med MabCampath avbrytas tills tillståndet gått tillbaka. Avbrytande av behandling med MabCampath rekommenderas även hos patienter vars trombocytantal faller till $< 25\,000/\mu\text{l}$ eller vars absoluta neutrofila granulocytantal (ANC) faller till $< 250/\mu\text{l}$. Behandling med MabCampath återinsätts då infektionen eller toxiciteten avklingat. Behandling med MabCampath skall avbrytas permanent om autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni uppkommer. Följande tabell sammanfattar rekommenderad metod för dosmodifiering efter uppkomsten av hematologisk toxicitet under behandling:

<u>Hematologiska värden</u>	<u>Dosförändring*</u>
ANC $< 250/\mu\text{l}$ och/eller trombocytantal $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Vid första tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 30 mg när ANC är $\geq 500/\mu\text{l}$ och trombocytantalet är $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Vid andra tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 10 mg när ANC är $\geq 500/\mu\text{l}$ och trombocytantalet är $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.
Vid tredje tillfället	Avbryt MabCampath-behandlingen.
$\geq 50\%$ minskning från utgångsvärdet hos patienter som påbörjar behandlingen med ett utgångsvärde för ANC på $\leq 250/\mu\text{l}$ och/eller ett utgångsvärde för trombocytantal på $\leq 25000/\mu\text{l}$	
Vid första tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 30 mg när värdet(na) återgår till utgångsnivån.
Vid andra tillfället	Gör uppehåll i MabCampath-behandlingen. Återuppta MabCampath-behandlingen med 10 mg när värdet(na) återgår till utgångsnivån.
Vid tredje tillfället	Avbryt MabCampath-behandlingen.

*Om uppehållet mellan doseringarna är ≥ 7 dagar, påbörja behandlingen med MabCampath 3 mg och trappa upp till 10 mg och därefter till 30 mg efter tolerans.

Särskilda patientgrupper

Äldre (över 65 år)

Rekommendationer beskrivna enligt ovan för vuxna. Patienter bör övervakas noggrant.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga studier har utförts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för MabCampath för barn i åldern 17 år eller yngre har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

MabCampath-lösningen måste beredas enligt instruktionerna i avsnitt 6.6. Alla doser skall administreras genom intravenös infusion under cirka 2 timmar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot alemtuzumab, mot murina proteiner, eller mot något av hjälpämnen.
- Aktiva systemiska infektioner.
- HIV-infektion.
- Andra aktiva maligniteter.
- Graviditet.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Akuta biverkningar, vilka kan uppstå under den initiala dosökningen och där vissa kan bero på cytokinfrisättning, inkluderar hypotension, frossa/stelhet, feber, andfåddhet samt hudutslag. Ytterligare biverkningar är bland annat illamående, urtikaria, kräkning, trötthet, dyspné, huvudvärk, klåda, diarré och bronkialspasm. Frekvensen av infusionsreaktioner var högst under den första behandlingsveckan och sjönk under behandlingens andra och tredje vecka både hos patienter som tidigare ej behandlats med MabCampath och hos patienter som tidigare har behandlats.

Om dessa biverkningar är måttliga till allvarliga, bör dosering fortsätta på samma nivå innan dosökning sker, med lämplig premedicinering, tills varje dos tolereras väl. Vid uppehåll i behandlingen i mer än 7 dagar, bör MabCampath återinsättas med gradvis dosökning.

Övergående hypotension har uppstått hos patienter behandlade med MabCampath. Försiktighet skall iakttas under behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom, angina och/eller hos patienter som behandlas med antihypertensivt läkemedel. Hjärtinfarkt och hjärtstillestånd har observerats i samband med infusion av MabCampath i denna patientgrupp.

Bedömning och kontinuerlig kontroll av hjärtfunktion (t.ex. ekokardiografi, hjärtfrekvens och kroppsvikt) skall övervägas hos patienter som tidigare behandlats med potentiellt kardiotoxiska medel.

Det rekommenderas att patienter premedicinerar med orala eller intravenösa steroider 30–60 minuter innan varje infusion av MabCampath under upptrappning av dos och om kliniskt indicerat. Steroider kan avbrytas efter behov när dosökningen har uppnåtts. Som tillägg kan ett oralt antihistamin, t.ex. 50 mg difenhydramin och ett analgetikum, t.ex. 500 mg paracetamol, ges. I fall där allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kvarstår, kan infusionstiden förlängas till upp till 8 timmar, efter beredning av den utspädda lösningen för infusion av MabCampath.

Kraftig sänkning av lymfocytantalet är en väntad farmakologisk effekt av MabCampath, som ofrånkomligen uppstår, och eventuellt kan kvarstå en tid. CD4 och CD8 T-cellsantalet börjar stiga från vecka 8-12 under behandlingen och återhämtningen fortsätter i flera månader efter avbrytande av behandlingen. Hos patienter som tidigare ej fått MabCampath skedde återhämtningen av CD4+-antalet till ≥ 200 celler/ μ l 6 månader efter behandling, dock var medianen 183 celler/ μ l 2 månader efter behandling. Hos tidigare behandlade patienter som fick MabCampath är mediantiden för att uppnå

nivån 200 celler/ μ l 2 månader efter sista infusionen av MabCampath men det kan ta mer än 12 månader att uppnå samma nivåer som innan behandlingsstart. Detta kan predisponera patienter för opportunistiska infektioner. Därför rekommenderas starkt att infektionsprofylax initieras (t.ex. trimetoprim/sulfametoxazol, 1 tablett två gånger dagligen, 3 dagar i veckan, eller annan profylax mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) samt ett effektivt oralt antiherpesmedel så som famciclovir, 250 mg två gånger dagligen) under behandlingen och i minst 2 månader efter avslutad MabCampath behandling eller tills CD4+antalet återgått till minst 200 celler/ μ l, beroende på vilket som sker sist.

Det kan finnas en ökad risk för infektionsrelaterade komplikationer efter behandling med flera kemoterapeutiska ämnen eller biologiska ämnen.

På grund av risken för transfusionsassocierad graft-versus-host-sjukdom (TAGVHD) rekommenderas att patienter som har behandlats med MabCampath får bestrålade blodprodukter .

Asymtomatisk laboratoriepositiv viremi med cytomegalovirus (CMV) skall inte nödvändigtvis betraktas som en allvarlig infektion som kräver att behandlingen avbryts. Kontinuerlig klinisk bedömning skall göras avseende symtomatisk CMV-infektion under MabCampath-behandlingen och i minst 2 månader sedan behandlingen slutförts.

Övergående neutropeni av tredje eller fjärde graden är vanligt förekommande 5–8 veckor efter påbörjad behandling. Övergående trombocytopeni av tredje eller fjärde graden är vanligt förekommande under de 2 första veckorna av behandlingen, därefter stiger trombocytantalet hos de flesta patienterna. Kontroller av blodstatus är därför nödvändigt. Om allvarlig hematologisk toxicitet uppstår bör behandling med MabCampath avbrytas tills tillståndet gått tillbaka. Behandlingen kan återinsättas efter återgång av den hematologiska toxiciteten (se avsnitt 4.2). Behandling med MabCampath skall avbrytas permanent om autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni uppkommer.

Under behandling med MabCampath bör fullständigt blodstatus samt trombocyträkning utföras med regelbundna intervaller och mer frekvent hos patienter som utvecklar cytopenier.

Det är inte nödvändigt att rutinmässigt utföra regelbunden och systematisk mätning av uttryck av CD52. Om förnyad behandling övervägs kan det dock vara klokt att konfirmera närvaro av uttryck av CD52. I data som är tillgängliga från patienter som fått MabCampath som förstahandsbehandling observerades ingen förlust av CD52-uttryck kring tiden för sjukdomsprogression eller dödsfall.

Patienter kan utveckla allergi eller överkänslighetsreaktion mot MabCampath samt mot murina eller chimära monoklonala antikroppar.

Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner samt beredskap att vidta akuta åtgärder måste finnas i händelse av att en reaktion skulle inträffa under administreringen (se avsnitt 4.2).

Män och kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter behandling med MabCampath (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Inga studier har utförts som specifikt inriktats på ålderns betydelse för disposition av toxicitet av MabCampath. Äldre patienter (> 65 år) tolererar i allmänhet cytotoxisk behandling mindre väl än yngre individer. Eftersom KLL är vanligast förekommande i denna äldre åldersgrupp bör dessa patienter övervakas noga (se avsnitt 4.2). I studierna av tidigare obehandlade och tidigare behandlade patienter observerades inga betydande skillnader i säkerhet och effekt relaterade till ålder; databasernas storlek är dock begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella studier avseende läkemedelsinteraktioner har utförts med MabCampath. Inga kända kliniskt relevanta interaktioner finns mellan MabCampath och andra medicinska produkter. Eftersom MabCampath är ett rekombinant humaniserat protein förväntas inte någon P450-medierad interaktion läkemedel-läkemedel. Det rekommenderas dock att MabCampath inte ges inom 3 veckor efter behandling med andra kemoterapeutiska ämnen.

Trots att det inte har studerats rekommenderas det att patienter inte bör ges levande virala vacciner under minst 12 månader efter avslutad MabCampathbehandling. Förmågan att generera primär eller anamnestic humoral respons till något vaccin har ej studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

MabCampath är kontraindicerat under graviditet. Det är känt att humant IgG passerar placentabarriären. MabCampath kan tänkas passera placenta och kan då möjligen orsaka fetal B- och T-cellsbrist. Reproduktionsstudier på djur har ej utförts med MabCampath. Det är inte känt om MabCampath kan orsaka fosterskada när det administreras till gravida.

Män och kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen samt i 6 månader efter behandling med MabCampath (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om MabCampath utsöndras i bröstmjölke. Om behandlings behovs bör amning avbrytas under behandling och i minst 4 veckor efter avslutad behandling med MabCampath.

Fertilitet

Det finns inga definitiva studier av MabCampath som utvärderar dess inverkan på fertiliteten. Det är inte känt om MabCampath kan påverka fertiliteten hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande förmågan att köra bil eller handha maskiner. Då förvirring och somnolens har rapporterats skall försiktighet iakttagas.

4.8 Biverkningar

I tabellerna nedan rapporteras biverkningar enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Frekvenserna baseras på data från kliniska prövningar. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Frekvenserna definieras som mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/10\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Det finns ingen information om biverkningar som förekommer i lägre frekvens, på grund av den studerade populationens storlek ; n=147 för tidigare obehandlade patienter och n=149 för tidigare behandlade patienter.

De vanligaste biverkningarna för MabCampath är: infusionsreaktioner (pyrexia, frossa, hypotoni, urtikaria, illamående, utslag, takykardi, dyspné), cytopenier (neutropeni, lymfopeni, trombocytopeni, anemi), infektioner (viremi med CMV, infektion med CMV, övriga infektioner, gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar, buksmärta) och neurologiska symtom (insomnia, ångest). De vanligaste allvarliga biverkningarna är cytopenier, infusionsreaktioner och

immunsuppression/infektioner.

Biverkningar hos tidigare obehandlade patienter

Säkerhetsdata från tidigare obehandlade B-KLL-patienter baseras på biverkningar som uppkom vid studien av 147 patienter som rekryterats till en randomiserad, kontrollerad studie av MabCampath som enda läkemedel administrerat vid en dos på 30 mg intravenöst tre gånger per vecka i upp till 12 veckor, inklusive dosökningsperioden. Ungefär 97 % av tidigare obehandlade patienter drabbades av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos tidigare obehandlade patienter förekom vanligtvis under den första behandlingsveckan.

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar som observerades under behandlingen, eller inom 30 dagar efter det att MabCampath-behandlingen slutförts, med sjunkande allvarlighetsgrad.

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Infektioner och infestationer	Viremi med cytomegalovirus	Pneumoni	Sepsis
	Infektion med cytomegalovirus	Bronkit	Bakteremi med stafylokokker
		Faryngit	Tuberkulos
		Oral candidiasis	Bronkopneumoni
			Herpes ophthalmicus
			Infektion med betahemolytiska streptokocker
			Candidiasis
			Genital candidiasis
			Urinvägsinfektion
			Cystit
			Kroppssvamp
			Nasofaryngit
			Rinit
Blodet och lymfsystemet		Neutropen feber	Agranulocytos
		Neutropeni	Lymfopeni
		Leukopeni	Lymfadenopati
		Trombocytopeni	Epistaxis
		Anemi	
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion
			Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Viktninskning	Tumörlys-syndrom
			Hyperglykemi
			Sänkt totalt protein
			Anorexi
Psykiska störningar		Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope	Vertigo
		Yrsel	
		Tremor	
		Parestesi	
		Hypoestesi	
		Huvudvärk	
Ögon			Konjunktivit
Hjärtat		Cyanos	Hjärtstillestånd
		Bradykardi	Hjärtinfarkt
		Takykardi	Angina pectoris
		Sinustakykardi	Förmaksflimmer

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
			Supraventrikulär arytm
			Sinusbradykardi
			Supraventrikulära extrasystolier
Blodkär	Hypotension	Hypertension	Ortostatisk hypotension
			Värmevallningar
			Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkialspasm	Hypoxi
		Dyspné	Pleurautgjutning
			Dysfoni
			Rinorré
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkning	Ileus
		Buksmäta	Munproblem
			Magproblem
			Diarré
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	Allergisk dermatit	Kliande hudutslag
	Hudutslag	Klåda	Makulära hudutslag
		Hyperhidros	Erytematösa hudutslag
		Erytem	Dermatit
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	Bensmäta
		Muskuloskeletal smärta	Artralgi
		Ryggsmäta	Muskuloskeletal smärta i bröstorgen
			Muskelspasmer
Njurar och urinvägar			Sänkt urinflöde
			Dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Trötthet	Mukosainflammation
	Frossa	Asteni	Erytem vid infusionsstället
			Lokaliserade ödem
			Ödem vid infusionsstället
			Sjukdomskänsla

Akuta infusionsreaktioner omfattande feber, frossbrytningar, illamående, kräkning, hypotoni, trötthet, hudutslag, Urtikaria, dyspné, huvudvärk, klåda, och diarré har rapporterats. Majoriteten av dessa biverkningar är lindriga till måttliga i sin svårighetsgrad. Akuta infusionsreaktioner förekommer vanligtvis under den första behandlingsveckan och avtar därefter påtagligt. Infusionsreaktioner av grad 3 eller 4 är ovanliga efter första behandlingsveckan.

Biverkningar hos tidigare behandlade patienter

Säkerhetsdata från tidigare behandlade patienter med B-KLL baseras på 149 patienter som rekryterats till singelarmsstudier av MabCampath (studie 1, 2 och 3). Mer än 80 % av tidigare behandlade patienter kan förväntas få biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna förekommer vanligtvis under den första behandlingsveckan.

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Infektioner och infestationer	Sepsis	Infektion med cytomegalovirus	Bakteriell infektion
	Pneumoni	Infektion med	Virusinfektion

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
		pneumocystis jiroveci	
	Herpes simplex	Pneumonit	Svampdermatit
		Svampinfektion	Laryngit
		Candidiasis	Rinit
		Herpes zoster	Onykomykos
		Abscess	
		Urinvägsinfektion	
		Sinusit	
		Bronkit	
		Övre luftvägsinfektion	
		Faryngit	
		Infektion	
Neoplasmer, benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)			Lymfomliknande störning
Blodet och lymfsystem	Granulocytopeni	Neutropen feber	Benmärgsaplasi
	Trombocytopeni	Pancytopeni	Disseminerad intravaskulär koagulation
	Anemi	Leukopeni	Hemolytisk anemi, sänkt haptoglobin
		Lymfopeni	Benmärgsdepression
		Purpura	Epistaxis
			Blödande tandkött
			Onormalt blodvärde
Immunsystemet			Allergisk reaktion
			Allvarliga anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi	Hyponatremi	Hypokalemi
		Hypokalcemi	Förvärrad diabetes mellitus
		Viktminskning	
		Dehydrering	
		Törst	
Psykiska störningar		Konfusion	Depersonalisering
		Ångest	Personlighetsstörning
		Depression	Tankestörning
		Somnolens	Impotens
		Insomnia	Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vertigo	Synkope
		Yrsel	Gångrubbning
		Tremor	Dystoni
		Parestesi	Hyperestesi
		Hypoestesi	Neuropati
		Hyperkinesi	Förändrat smaksinne
		Förlust av smaksinne	
		Konjunktivit	Endoftalmit
Ögon			Dövhet
Öron och balansorgan			Tinnitus
Hjärtat		Palpitation	Hjärtstillestånd
		Takykardi	Hjärtinfarkt
			Förmaksflimmer
			Supraventrikulär takykardi

Organklassificering	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
			Arytmi
			Bradykardi
			Onormalt EKG
Blodkärlet	Hypotension	Hypertension	Perifer ischemi
		Vasospasm	
		Blodvallning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Hypoxi	Stridor
		Hemoptys	Trångghetskänsla i halsen
		Bronkialspasm	Lunginfiltrat
		Hosta	Pleuraugjutning
			Sänkta andningsljud
			Respiratorisk störning
Magtarmkanalen	Kräkning	Gastrointestinal blödning	Gastroenterit
	Illamående	Ulcerativ stomatit	Tungulceration
	Diarré	Stomatit	Gingivit
		Buksmärta	Hicka
		Dyspepsi	Eruktion
		Konstipation	Muntorrhet
		Flatulens	
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Bullöst hudutslag	Makulo-papulärt hudutslag
	Urtikaria	Erytematöst hudutslag	Hudproblem
	Hudutslag		
	Hyperhidros		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	Bensmärta
		Myalgi	Hypertoni
		Skelettsmärta	
		Ryggsmärta	
Njurar och urinvägar			Hematuri
			Urininkontinens
			Minskat urinflöde
			Polyuri
			Onormal njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom på administrationsstället	Frossa	Bröstsmärta	Lungödem
	Feber	Influensaliknande symtom	Perifera ödem
	Trötthet	Mukosit	Periorbitala ödem
		Ödem i munnen	Slemhinnesår
		Ödem	Blåmärken vid infusionsstället
		Asteni	Dermatit vid infusionsstället
		Sjukdomskänsla	Smärta vid infusionsstället
		Förändrad temperaturkänsla	
		Reaktion vid injektionsstället	
		Smärta	

Biverkningar som observerats under övervakning efter marknadsföring

Infusionsreaktioner: Allvarliga och ibland fatala reaktioner inkluderande bronkospasm, hypoxi, synkope, lunginfiltrat, akut respiratoriskt distressyndrom (ADRS), andningsuppehåll, hjärtinfarkt,

arytmier, akut hjärtinsufficiens samt hjärtstillestånd har observerats. Allvarliga anafylaktiska och andra överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock och angioödem, har i mindre vanliga fall rapporterats efter administrering av MabCampath. Dessa symptom kan förbättras eller undvikas om premedicinering används vid dosökning (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer: Allvarliga, ibland fatala virala (t.ex. adenovirus, parainfluenza, hepatit B), progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), bakteriella (inkluderande tuberkulos och atypiska mycobakterioser, nokardios), protozoiska infektioner (t.ex. toxoplasma gondii) och svampinfektioner (t.ex. rhinocerebral mukormykos) inklusive de som beror på reaktivering av latent infektioner har förekommit under uppföljning efter lansering av produkten. Den rekommenderade anti-infektionsprofylaxen förefaller vara effektiv avseende reduktion av risken för PCP och herpes-infektioner (se avsnitt 4.4).

EBV-associerade lymfproliferativa sjukdomar, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats.

Blodet och lymfsystemet: Allvarliga blödningsreaktioner har rapporterats.

Immunsystemet: Allvarliga och ibland fatala autoimmuna fenomen inklusive autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain-Barrés syndrom och dess kroniska form, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradiculoneuropati har rapporterats. Ett positivt Coombs test har också observerats. Fatal transfusionsassocierad graft-versus-host-sjukdom (TAGVHD) har också rapporterats.

Metabolism och nutrition: tumour lysis syndrome med fatal utgång har förekommit.

Centrala och perifera nervsystemet: intrakraniell blödning med fatal utgång har förekommit hos patienter med trombocytopeni.

Hjärtat: Kronisk hjärtsvikt, kardiomyopati och sänkt ejektionsfraktion har rapporterats hos patienter som tidigare behandlats med potentiellt kardiotoxiska substanser.

4.9 Överdoser

Patienter har erhållit upprepade dosenheter av upp till 240 mg MabCampath. Frekvensen biverkningar av tredje och fjärde graden, så som feber, hypotension och anemi, kan vara högre hos dessa patienter. Det finns ingen känd specifik antidot mot MabCampath. Behandlingen består av att sätta ut MabCampath samt understödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar, ATC kod: L01XC04.

Alemtuzumab är en på bioteknologisk väg framställd human IgG1 kappa monoklonal antikropp som är specifik för ett 21-28 kD lymfocytglykoprotein (CD52) som primärt uttrycks på ytan av normala och maligna B och T-cellslymfocyter i perifert blod. Alemtuzumab har framställts genom att infoga sex komplementär-bestämmande områden från en IgG2a monoklonal antikropp hos råtta till en human IgG1 immunoglobulinmolekyl.

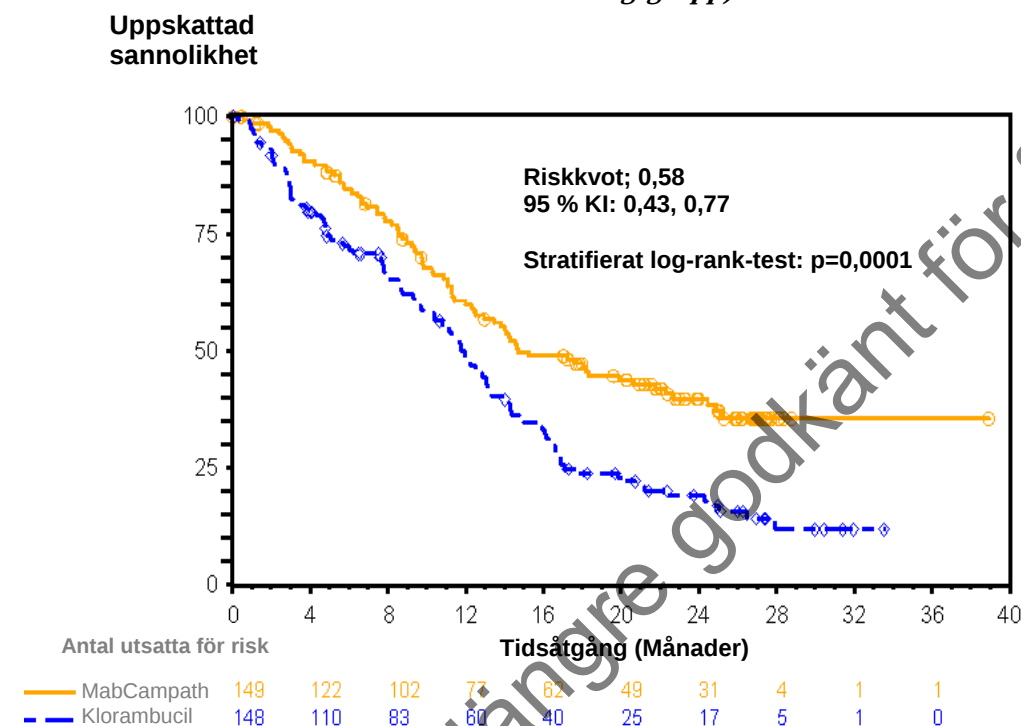
Alemtuzumab orsakar lyses av lymfocyter genom bindning till CD52, ett i hög grad uttryckt ickemodulerande antigen som finns på cellytan på väsentligen alla B och T-cellslymfocyter så väl som monocyter, tymocyter och makrofager. Antikroppen medierar lyses av lymfocyter via komplementbindning och antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet. Antigenet har hittats hos en liten andel (< 5%) av granulocyterna, men ej på erytrocyter eller trombocyter. Alemtuzumab

förefaller ej skada hematopoetiska stamceller eller progenitorceller.

Tidigare obehandlade patienter med B-KLL

Säkerheten och effekten för MabCampath evaluerades i en fas 3, öppen, randomiserad, jämförande prövning av tidigare obehandlade patienter med B-KLL i Rai-stadium I–IV vilka behövde behandling (Studie 4). MabCampath visades vara bättre än klorambucil enligt mätning med det primära resultatmåttet progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) (se Figur 1).

Figur 1: Progressionsfri överlevnad i studien av tidigare obehandlade patienter (per behandlingsgrupp)



De sekundära målen innefattade frekvenser för komplett respons (CR) och total respons (CR eller partiell respons) med användning av 1996 års NCIWG-kriterier, responsens duration, tid fram till alternativ behandling och säkerheten för de två behandlingsarmarna.

Sammanfattning av populationen med tidigare obehandlade patienter och utfall

	Oberoende granskning av responsfrekvens och duration		
	MabCampath n=149	Klorambucil n=148	P-värde
Medianålder (år)	59	60	Ej relevant
Sjukdom i Rai-stadium III/IV	33,6 %	33,1 %	Ej relevant
Frekvens för total respons	83,2 %	55,4 %	<0,0001*
Komplett respons	24,2 %	2,0 %	<0,0001*
MRD-negativ****	7,4 %	0,0 %	0,0008*
Partiell respons	59,1 %	53,4 %	Ej relevant
Duration av respons**, CR eller PR (månader)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ej relevant
K-M-median (95 % konfidensintervall)	(11,5, 23,0)	(10,2, 14,3)	

	Oberoende granskning av responsfrekvens och duration		
Tid fram till alternativ behandling (månader) K-M-median (95 % konfidensintervall)	23,3 (20,7, 31,0)	14,7 (12,6, 16,8)	0,0001***

*Pearsons chi-två-test eller Exact-test

** Duration för bästa respons

*** log-rank-test stratifierat med Rai-grupp (Stadium I-II jämfört med III-IV)

**** med 4-färgsflöde

Cytogenetiska analyser på tidigare obehandlade B-KLL-patienter:

Man har i allt högre grad förstått att den cytogenetiska profilen för B-KLL ger viktig prognostisk information och eventuellt kan prediktera responsen på vissa terapier. Av de tidigare obehandlade patienterna (n=282) för vilka cytogenetiska (FISH) baslinjedata fanns tillgängliga i Studie 4, så upptäcktes kromosomavvikelse hos 82 %, medan normal karyotyp upptäcktes hos 18 %. Kromosomavvikelse kategoriserades enligt Döhners hierarkiska modell. Av tidigare obehandlade patienter, behandlade antingen med MabCampath eller klorambucil, så fanns 21 patienter med 17p-deletion, 54 patienter med 11q-deletion, 34 patienter med trisomi 12, 51 patienter med normal karyotyp och 67 patienter med enbart 13q-deletion.

Total responsfrekvens (ORR) var överlägsen hos patienter med en 11q-deletion (87 % mot 29 %; $p < 0,0001$) eller endast 13q-deletion (91 % mot 62 %; $p = 0,0087$) som behandlades med MabCampath jämfört med klorambucil. En trend mot förbättrad ORR observerades hos patienter med 17p-deletion som behandlades med MabCampath (64 % mot 20 %; $p = 0,0805$). Kompletta remissioner var också bättre hos patienter med enbart 13q-deletion som behandlades med MabCampath (27 % mot 0 %; $p = 0,0009$). Median-PFS var bättre hos patienter med enbart 13q-deletion som behandlades med MabCampath (24,4 mot 13,0 månader; $p = 0,0170$ stratifierat med Rai-stadium). En trend mot förbättrad PFS observerades hos patienter med 17p-deletion, trisomi 12 och normal karyotyp, vilket inte nådde signifikans på grund av en liten sampelstorlek.

Bedömning av CMV med PCR:

I den randomiserade kontrollerade studien med tidigare obehandlade patienter (Studie 4), testades patienter i MabCampath-armen varje vecka avseende CMV med en PCR-analys (polymeraskedjereaktion) från inledningen till och med behandlingens slut, och varannan vecka under de första 2 månaderna efter behandlingen. I denna studie rapporterades asymtomatisk positiv PCR endast för CMV hos 77/147 (52,4 %) av MabCampath-behandlade patienter; symtomatisk CMV-infektion rapporterades mindre ofta hos 23/147 MabCampath-behandlade patienter (16 %). I MabCampath-armen fick 36/77 (46,8 %) av patienterna med asymtomatisk PCR-positiv CMV antiviral terapi och för 47/77 (61 %) av dessa patienter avbröts MabCampath-terapin. Förekomsten av asymtomatisk positiv PCR för CMV eller symtomatisk PCR-positiv CMV-infektion under behandling med MabCampath hade ingen mätbar påverkan på den progressionsfria överlevnaden (PFS).

Tidigare behandlade B-KLL-patienter:

Fastställande av effekten av MabCampath är baserad på generell respons och överlevnad. Tillgängliga data från tre okontrollerade B-KLL-studier är sammanställda i följande tabell:

Effektparametrar	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Antal patienter	93	32	24
Diagnostisk grupp	B-KLL patienter som erhållit ett alkylerande medel och ej haft effekt av fludarabin	B-KLL patienter som ej haft effekt av eller fått återfall till följd av behandling med konventionell kemoterapi	B-KLL (plus en PLL) patienter som ej haft effekt av eller fått återfall till följd av behandling med fludarabin
Medianålder (år)	66	57	62
Sjukdomskaraktensitika (%)			
Rai Stage III/IV	76	72	71
B-symptom	42	31	21
Tidigare behandlingar (%):			
Alkylerande medel	100	100	92
Fludarabin	100	34	100
Antal tidigare regimer (variationsvidd)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Initiala doseringsregim	Gradvis ökning från 3 till 10 till 30 mg	Gradvis ökning från 10 till 30 mg	Gradvis ökning från 10 till 30 mg
Slutlig doseringsregim	30 mg iv 3 ggr per vecka	30 mg iv 3 ggr per vecka	30 mg iv 3 ggr per vecka
Generell responsgrad (%)	33	21	29
(95% konfidensintervall)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Komplett respons	2	0	0
Partiell respons	31	21	29
Medianduration av respons (månader)	7	7	11
(95% konfidensintervall)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Mediantid till respons (månader)	2	4	4
(95% konfidensintervall)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progressfri överlevnad (månader)	4	5	7
(95% konfidensintervall)	(3-5)	(3-7)	(3-9)
Överlevnad (månader):			
(95% konfidensintervall)			
Alla patienter	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Responders	33 (26-EU)	44 (28-EU)	36 (19-EU)

EU = ej uppnått

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiken blev karakteriserad hos patienter, behandlade för första gången med MabCampath, med kronisk lymfatisk B-cellsleukemi (B-KLL) och som tidigare behandlats utan framgång med purinanaloger. MabCampath administrerades som en 2 timmars intravenös infusion enligt rekommenderad dosering, med en initial dos om 3 mg och ökning till 30 mg, 3 gånger i veckan, i upp till 12 veckor. MabCampaths farmakokinetik följde en 2-kompartimentmodell och uppvisade en icke linjär eliminationskinetik. Efter den sista 30 mg dosen var medianvolymen för distributionen vid steady state 0,15 l/kg (intervall: 0,1-0,4 l/kg), vilket indikerar att distributionen primärt skedde till extracellulär vätska och plasmakompartiment. Systemisk clearance minskade med upprepad administrering på grund av sänkt receptormedierad clearance (dvs förlust av perifera CD52-receptorer). Vid upprepad administrering och efterföljande ackumulation av plasmakoncentrationen uppnådde eliminationshastigheten första ordningens kinetik. Som sådan var halveringstiden 8 timmar (intervall: 2-32 timmar) efter den första 30 mg dosen och var 6 dagar (intervall: 1-14 dagar) efter den sista 30 mg dosen. Steady statekoncentrationer uppnåddes efter cirka 6 veckors dosering. Ingen uppenbar skillnad i farmakokinetiken mellan män och kvinnor observerades, ej heller någon uppenbar skillnad relaterad till ålder observerades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk utvärdering av alemtuzumab hos djur har begränsats till cynomolgusapan på grund av frånvaro av uttryck av CD52 antigenet hos ickeprimater.

Lymfocytopeni var den vanligast förekommande behandlingsrelaterade effekten hos denna art. En lätt kumulativ effekt av graden av lymfocytsänkning kunde ses i studier med upprepade doser, i jämförelse med studier med enstaka doser. Lymfocytsänkningen var snabbt reversibel efter upphörande av dosering. Reversibel neutropeni kunde ses till följd av daglig intravenös eller subkutan dosering i 30 dagar, men ej efter enstaka doser eller daglig dosering i 14 dagar. Histopatologiska resultat från benmärgsprov visade inga anmärkningsvärda förändringar som kan tillskrivas behandlingen. Enstaka intravenösa doser på 10 och 30 mg/kg gav moderat till allvarlig dosrelaterad hypotension följt av lätt takykardi.

Fabbindning av MabCampath observerades i lymfoid vävnad samt i mononukleära fagocytsystemet. Signifikant Fabbindning observerades också i manliga genitalia (epididymis, sperma, seminal vesikler) samt i huden.

Inga andra fynd i ovanstående toxicitetsstudier ger information av signifikant relevans till klinisk användning.

Inga lång- eller korttidsstudier på djur, för att fastställa karcinogen och mutagen potential, har utförts beträffande MabCampath.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumedetat
Polysorbat 80
Kaliumklorid
Kaliumdivätefosfat
Natriumklorid
Dibasiskt natriumfosfat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Denna medicinska produkt får ej blandas med andra medicinska produkter än dem som nämns i avsnitt 6.6.

Ingen känd inkompatibilitet finns med andra medicinska produkter. Andra medicinska produkter ska dock inte tillföras till infusionen med MabCampath eller samtidigt infunderas genom samma intravenösa kanal.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Utspädd lösning: MabCampath innehåller inte något antimikrobiellt konserveringsmedel. MabCampath bör användas inom 8 timmar efter spädning. Lösningar kan förvaras vid 15°C -30°C eller i kylskåp. Förvaring kan endast accepteras om beredning av lösning skett under strikt sterila förhållanden och om lösningen skyddats från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda från ljus.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klarglas, typ I-injektionsflaska, försluten med gummipropp, som innehåller 1 ml koncentrat.

Förpackningsstorlek: förpackning med 3 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskans innehåll bör innan administrering inspekteras beträffande partikelinnehåll samt missfärgning. Om partiklar kan ses eller om koncentratet är färgat bör injektionsflaskan inte användas.

MabCampath innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, därför rekommenderas användande av aseptisk teknik vid beredning av MabCampath lösning för intravenös infusion, samt att den utspädda lösningen för infusion skyddas från ljus och ges inom 8 timmar efter beredning. Den erforderliga mängden av injektionsflaskans innehåll tillsätts 100 ml natriumkloridlösning för infusion 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning för infusion (5 %). Infusionspåsen bör vändas försiktigt så att lösningen blandas. Iakttag aktsamhet för att försäkra steriliteten hos den färdigberedda lösningen, särskilt då den inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel.

Andra medicinska produkter bör inte tillsättas MabCampathlösningen eller samtidigt infunderas via samma intravenösa venväg (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör visas vid hantering och beredning av MabCampath lösning. Det rekommenderas att använda latexhandskar samt skyddsglasögon, för att undvika exposition, i händelse av att injektionsflaskan går sönder eller annat oavsiktligt spill. Gravida eller kvinnor som försöker bli gravida bör ej handha MabCampath.

Instruktioner för korrekt handhavande samt avfallshantering bör studeras. Spill eller avfallsmaterial kan förstöras via förbränning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/193/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 06/07/2001

Datum för förnyat godkännande: 10/07/2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktivt innehållsämne av biologiskt ursprung

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Tyskland

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

MAH skall komma överens med behöriga nationella myndigheter om uppgifter i en utbildningsbroschyr.

MAH skall se till att alla läkare som förskriver MabCampath får ett informationspaket för vårdpersonal som innehåller följande:

- Utbildningsbroschyr
- Sammanfattning av produkttegenskaper (SPC) och bipacksedel och etiketttext

Viktiga beståndsdelar som ska ingå i utbildningsbroschyren

- Risken för opportunistiska infektioner, särskilt CMV-viremi
- Rekommendation att undvika vaccinerings med levande vaccin under minst 12 månader efter behandling med MabCampath
- Risken för infusionsreaktioner
 - Behov av premedicinering
 - Att behandling av överkänslighetsreaktioner, inklusive åtgärder för återupplivning, skall finnas tillgänglig under administrering
 - Att risken för infusionsreaktioner är högst under första behandlingsveckan
 - Att doseringen, om reaktionen är måttlig eller svår, skall behållas på samma nivå (dvs. ingen doseskalering) till dess att dosen tolereras väl
 - Att om avbrott i behandlingen görs under mer än 7 dagar så skall MabCampath återinsättas med gradvis doseskalering

ÖVRIGA VILLKOR

MAH kommer årligen att utfärda PSUR om inget annat anges av CHMP.

Risk Management Plan

MAH förbinder sig att utföra studierna och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivet i farmakovigilansplanen som överenskommit i Risk Management Plan (RMP) i version 3.3 som finns i modul 1.8.2. i Ansökan om nytt godkännande och eventuella efterföljande uppdateringar av RMP överenskommet med CHMP.

Enligt CHMPs guideline för Risk Management Systems för läkemedel för humant bruk ska uppdaterade RMP skickas in samtidigt som följande periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Därtill ska en uppdaterad RMP skickas in

- När ny information erhålls som kan påverka den befintliga säkerhetsvärderingen, farmakovigilansplanen eller riskförebyggande aktiviteter.
- Inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskförebyggande) milstolpe har uppnåtts.
- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabCampath 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Alemtuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

1 ml innehåller 10 mg alemtuzumab.
Varje ampull innehåller 30 mg alemtuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dibasisk natriumfosfat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
3 x 3 ml ampuller
30 mg/3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Se bipacksedeln betr. hållbarhet för den rekonstituerade produkten.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C)

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Spill eller överbliven lösning skall destrueras genom förbränning.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/193/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera blindskrift är accepterad

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**AMPULL****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

MabCampath 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Alemtuzumab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 mg/3 ml

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MabCampath 30 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Alemtuzumab

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

1 ml infusionsvätska innehåller 30 mg alemtuzumab.
Varje injektionsflaska innehåller 30 mg alemtuzumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dibasisk natriumfosfat, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
3 x 1 ml injektionsflaskor
30 mg/ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Se bipacksedeln betr. hållbarhet för den rekonstituerade produkten.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Spill eller överbliven lösning skall destrueras genom förbränning.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/193/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Motiveringen för att inte inkludera blindskrift är accepterad

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

MabCampath 30 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Alemtuzumab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

30 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

MabCampath 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Alemtuzumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotek.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finns information om:

1. Vad MabCampath är och vad det används för
2. Innan du använder MabCampath
3. Hur du använder MabCampath
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MabCampath ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD MABCAMPATH ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

MabCampath används för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en cancer i lymfocyterna (en slags vita blodceller). Det används för patienter för vilka kombinationsbehandlingar där fludarabin (en annan medicin som används för leukemi) ingår inte är lämpliga.

Den aktiva substansen i MabCampath, alemtuzumab, är en monoklonal antikropp. En monoklonal antikropp är en antikropp (en sorts protein) som har utformats att känna igen och binda till en särskild struktur (ett så kallat antigen) som finns i vissa celler i kroppen. Vid KLL produceras för många lymfocyter. Alemtuzumab har utformats att binda till ett glykoprotein (ett protein som är överdraget med sockermolekyler) som finns på lymfocyternas yta. Följden av denna bindning är att lymfocyterna dör, och detta bidrar till att kontrollera KLL.

2. INNAN DU ANVÄNDER MABCAMPATH

Använd inte MabCampath om du

- är allergisk mot alemtuzumab, eller mot proteiner av liknande ursprung eller mot någon av de andra beståndsdelarna i MabCampath (se avsnitt 6 "Övriga upplysningar"). Din läkare kommer i så fall att informera dig
- har en infektion
- har HIV
- har en annan aktiv malignitet
- är gravid (se också "Graviditet").

Var särskilt försiktig med MabCampath:

När du **först får** MabCampath kan du erfara biverkningar kort tid efter de första infusionerna (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Dessa biverkningar kommer gradvis att minska under behandlingstiden.

Du kan även få

- **steroider, antihistaminer eller analgetika** (behandling mot feber) för att minska en del av dessa biverkningar.

Dosen MabCampath kommer ej att ökas förrän biverkningarna har minskat.

Behandling med MabCampath kan minska din naturliga motståndskraft mot infektioner

- **antibiotika och mediciner mot virus** kan ges för att ge dig extra skydd.

Du kommer att undersökas avseende symtom på en viss typ av virusinfektion som kallas *CMV* (*cytomegalovirus*) under din behandling med MabCampath och under minst 2 månader efteråt.

Din läkare kommer att övervaka dig noggrant om du

- har **hjärtsjukdomar eller bröstsmärtor** och/eller du behandlas för **högt blodtryck**, eftersom MabCampath kan förvärra dessa tillstånd. Patienter med dessa tillstånd kan löpa högre risk för att få en hjärtattack.
- tidigare har behandlats med **kemoterapi eller andra läkemedel** och där risken är stor för hjärtskada kan din läkare behöva övervaka din hjärtfunktion (EKG, hjärtfrekvens, kroppsvikt) medan du får MabCampath.
- får andra biverkningar, oftast rubbningar av blodvärden på grund av att du tagit MabCampath. Din läkare kommer att övervaka effekten av behandlingen och din förbättring noga, genom att undersöka dig och genom regelbundna blodprovanalyser.
- är över 65 år eftersom du kan tåla läkemedlet sämre än andra patienter.

Du kan få en **allergisk eller överkänslighetsreaktion** mot MabCampath-lösning, särskilt mot proteinet som finns i den, medan du får infusionen. Din läkare kommer att behandla dig för detta, om det skulle inträffa.

På grund av risken för en livshotande reaktion vid **transfusion** av blodprodukter efter behandling med MabCampath, rekommenderas att du talar med din läkare angående **bestrålning av blodprodukter** innan du får transfusionen. Tala om för läkare om du upplever några ovanliga symtom efter en transfusion.

MabCampath rekommenderas inte till barn under 17 år eller till patienter med njur- eller leversjukdomar.

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Du bör **inte** få MabCampath inom 3 veckor efter att ha tagit några **andra mediciner mot cancer**.

Du bör heller inte vaccineras med levande virala vacciner under behandlingen och minst 12 månader efter att du avslutat din behandling. Tala med din läkare innan du låter dig vaccineras.

Graviditet

MabCampath skall ej administreras till patienter som är gravida. Därför gäller följande om du:

- är gravid eller tror att du kan vara gravid, informera din läkare omedelbart

- är en kvinna i fertil ålder eller en fertil man, då bör du använda effektiva preventivmetoder innan du startar behandlingen, under behandlingen och i 6 månader efter behandlingen.

Amning

Du bör upphöra med amning när du påbörjar din behandling, och du bör inte börja amma igen förrän tidigast 4 veckor efter att du avslutat din behandling samt konsulterat din läkare angående detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier av effekten av MabCampath på förmågan att köra fordon och använda maskiner har utförts. Du bör dock vara försiktig eftersom förvirring och sömnhet har observerats. Du bör fråga din läkare om råd.

3. HUR DU ANVÄNDER MABCAMPATH

MabCampath administreras i en av dina vener som dropp (se även "uppgifter avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal").

Det tar cirka 2 timmar för all lösning att gå in i blodet varje gång du får behandling med MabCampath.

Behandling med MabCampath kan fortsätta upp till **12 veckor** beroende på effekten av behandlingen.

Under första veckan ökar din läkare MabCampath-dosen långsamt för att minska risken för att du får biverkningar och så att din kropp ska acceptera MabCampath bättre.

Om du får tidiga biverkningar fortsätter man med de lägre doserna tills biverkningarna försvinner eller minskar. Läkaren kommer att övervaka dig noga samt fastställa lämpliga mängder MabCampath att ge till dig under hela behandlingsperioden.

Om du har tagit mera MabCampath än vad du borde

Om du får några biverkningar kommer din läkare att behandla dig på lämpligt sätt.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan MabCampath orsaka biverkningar även om inte alla användare får dem.

Din läkare kan komma att ge dig andra mediciner eller ändra din dos för att hjälpa till att minska varje biverkning (se avsnitt 2, "Var särskilt försiktig").

Allvarliga biverkningar inkluderande andningssvårigheter, lunginflammation, extrem andfåddhet, svimning, hjärtinfarkt, låga nivåer av röda blodkroppar och blodplättar, infektioner, blödningar i hjärnan (intrakraniell blödning) har förekommit med dödlig utgång. Sjukdomar som är relaterade till ett överaktivt immunsystem så att immunsystemet angriper den egna kroppen kan leda till en låg nivå av röda blodkroppar, blodplättar och/eller vita blodkroppar, samt nervsjukdomar och dessa kan även få en dödlig utgång. **Tala omedelbart om det för din läkare om du får någon av dessa biverkningar.**

Dessutom har det rapporterats om provtagningar som tyder på förekomst av antikroppar som kan förstöra röda blodkroppar (Coombs test).

Mycket vanliga biverkningar (förekom hos minst 1 av 10 patienter som behandlades i kliniska prövningar):

Oftast uppkommer en eller flera av dessa effekter under den första veckan efter behandlingens start:

- feber, frysningar/frossa, svettning, illamående (sjukdomskänsla), kräkning, lågt blodtryck, låga nivåer av vita/röda blodkroppar, infektioner såsom lunginflammation och blodförgiftning, irritation och/eller blåsbildning i munregionen, låga nivåer av blodplättar, trötthet, utslag, klåda, röda upphöjda förändringar i huden, andfåddhet, huvudvärk, diarré samt aptitlöshet.

Biverkningarna är oftast lindriga eller måttliga och avtar gradvis under behandlingens gång.

Vanliga biverkningar (förekom hos 1 till 10 av 100 patienter som behandlades i kliniska prövningar):

- högt blodtryck, snabb eller långsam hjärtfrekvens, känsla av hjärtrusning, kärlkramp
- ansiktsrodnad, blåmärken
- förändring av smaksinnet
- försämrat känselsinne
- yrsel, balansstörningar, svimning, skakningar, rastlöshet
- ögoninflammation (t.ex. bindhinneinflammation)
- stickande eller brännande känsla i huden
- störd leverfunktion, förstoppning, rapningar, gaser i magen
- inflammation och irritation i luftvägarna och/eller andningssvårigheter, inflammation i halsen och/eller bihålorna, syrebrist i kroppens organ, hosta, blodblandad upphostning.
- blödningar i buken (t.ex. i mage och tarmar)
- reaktioner vid injektionsstället såsom rodnad, svullnad, smärta, blåmärken, inflammation
- allmän olustkänsla, svaghetskänsla, smärta i olika delar av kroppen (muskler, rygg, bröst, buk, leder, mage och tarm)
- viktnedgång, uttorkning, törst, svullna underben, känsla av förändrad kroppstemperatur, låga kalcium- eller natriumnivåer i blodet
- influensaliknande symtom
- böld, hudrodnad eller allergiska hudreaktioner, hudblåsor
- förvirring, ångest, depression, sömnlöshet

Mindre vanliga biverkningar (förekom hos 1 till 10 av 1 000 patienter som behandlades i kliniska prövningar):

- benmärgspåverkan
- hjärtpåverkan (hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, blodstockning i hjärtat, oregelbunden hjärtrytm)
- blodpåverkan (onormal trombbildning, sänkt proteinhalt, låga kaliumnivåer)
- högt blodsocker, förvärrad diabetes
- blödning och inflammation i tandköttet, blåsor på tungan, näsblödningar
- vätska i lungorna, andningssvårigheter, kärva andningsljud, rinnande näsa, onormala fynd i lungor, störning i lymfkörtlarnas funktion
- nervositet, onormalt tankeförlopp
- svullnad runt ögonen
- ringningar i öronen, dövhet
- hicka, rapningar
- heshet
- störd njurfunktion
- förlamning av tunntarmen
- impotens
- ostadighet, ökad muskelspänning
- onormalt ökad eller förändrad känslighet för beröring
- onormal känsla/förnimmelse eller rörelse
- smärta vid urinering, minskat urinflöde, tätare urineringar, blod i urinen, inkontinens
- tumörlissyndrom (en metabolisk sjukdom som kan börja med smärtor i sidan och blod i urinen)

Allvarliga biverkningar inkluderande andningssvårigheter, lunginflammation, extrem andfåddhet, svimning, hjärtinfarkt, autoimmuna fenomen, låga nivåer av röda blodkroppar och blodplättar, infektioner, blödningar i hjärnan (intrakraniell blödning) har förekommit med dödlig utgång. **Tala omedelbart om det för din läkare om du får någon av dessa biverkningar.**

Dessutom har det rapporterats om provtagningar som tyder på förekomst av antikroppar som kan förstöra röda blodkroppar (Coombs test).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR MABCAMPATH SKA FÖRVARAS

Förvara alltid denna medicin utom syn och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och etiketten på ampullen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

MabCampath bör användas inom 8 timmar efter spädning. Under den tiden kan lösningen förvaras vid 15-30°C eller i kylskåp.

Använd inte MabCampath om du observerar tecken på partiklar eller missfärgning före administrering.

Medicin ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Hälso- och sjukvårdspersonalen tar hand om mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Vad MabCampath innehåller

Den **aktiva** substansen är alemtuzumab.

1 ml innehåller 10 mg alemtuzumab.

Varje ampull innehåller 30 mg alemtuzumab.

Hjälpämnen är natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat samt vatten för injektionsvätskor.

MabCampaths utseende och förpackningsstorlekar

MabCampath är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning som är förpackat i glasampull.

Varje förpackning MabCampath innehåller 3 ampuller.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Innehavare av tillverkningstillstånd

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

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

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Under den första veckan ges 3 mg av MabCampath dag 1, därefter 10 mg dag 2 och 30 mg dag 3, beroende på tolerabilitet. MabCampath ges i dosen 30 mg varannan dag tre gånger per kalendervecka i upp till 12 veckor.

Ampullens innehåll bör innan administrering inspekteras beträffande partikelinnehåll samt missfärgning. Om partiklar kan ses eller om lösningen är färgad bör ampullen inte användas.

MabCampath innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, därför rekommenderas användande av aseptisk teknik vid beredning av MabCampath-lösning för intravenös infusion, samt att den utspädda lösningen för infusion ges inom 8 timmar efter beredning samt skyddas från ljus. Den erforderliga mängden av ampullens innehåll tillsätts 100 ml natriumkloridlösning för infusion 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning för infusion (5%) via ett sterilt lågproteinbindande, ickefiber, 5 µm filter. Infusionspåsen bör vändas försiktigt så att lösningen blandas. Iakttag aktsamhet för att försäkra steriliteten hos den färdigberedda lösningen, särskilt då den inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel.

Andra medicinska produkter bör inte tillsättas MabCampath-lösningen eller samtidigt infunderas via samma intravenösa venväg.

Försiktighet bör visas vid hantering och beredning av MabCampath-lösning. Det rekommenderas att använda latexhandskar samt skyddsglasögon, för att undvika exposition, i händelse av att ampullen går sönder eller annat oavsiktligt spill. Gravida eller kvinnor som försöker bli gravida bör ej handha MabCampath.

Instruktioner för korrekt handhavande samt avfallshantering bör studeras. Spill eller avfallsmaterial skall förstöras via förbränning.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

MabCampath 30 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Alemtuzumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finns information om:

1. Vad MabCampath är och vad det används för
2. Innan du använder MabCampath
3. Hur du använder MabCampath
4. Eventuella biverkningar
5. Hur MabCampath ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD MABCAMPATH ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

MabCampath används för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en cancer i lymfocyterna (en slags vita blodceller). Det används för patienter för vilka kombinationsbehandlingar där fludarabin (en annan medicin som används för leukemi) ingår inte är lämpliga.

Den aktiva substansen i MabCampath, alemtuzumab, är en monoklonal antikropp. En monoklonal antikropp är en antikropp (en sorts protein) som har utformats att känna igen och binda till en särskild struktur (ett så kallat antigen) som finns i vissa celler i kroppen. Vid KLL produceras för många lymfocyter. Alemtuzumab har utformats att binda till ett glykoprotein (ett protein som är överdraget med sockermolekyler) som finns på lymfocyternas yta. Följden av denna bindning är att lymfocyterna dör, och detta bidrar till att kontrollera KLL.

2. INNAN DU ANVÄNDER MABCAMPATH

Använd inte MabCampath om du

- är allergisk mot alemtuzumab, eller mot proteiner av liknande ursprung eller mot någon av de andra beståndsdelarna i MabCampath (se avsnitt 6 "Övriga upplysningar"). Din läkare kommer i så fall att informera dig
- har en infektion
- har HIV
- har en annan aktiv malignitet
- är gravid (se också "Graviditet").

Var särskilt försiktig med MabCampath:

När du **först får** MabCampath kan du erfara biverkningar kort tid efter de första infusionerna (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Dessa biverkningar kommer gradvis att minska under behandlingstiden.

Du kan även få

- **steroider, antihistaminer eller analgetika** (behandling mot feber) för att minska en del av dessa biverkningar.

Dosen MabCampath kommer ej att ökas förrän biverkningarna har minskat.

Behandling med MabCampath kan minska din naturliga motståndskraft mot infektioner

- **antibiotika och mediciner mot virus** kan ges för att ge dig extra skydd.

Du kommer att undersökas avseende symtom på en viss typ av virusinfektion som kallas *CMV* (*cytomegalovirus*) under din behandling med MabCampath och under minst 2 månader efteråt.

Din läkare kommer att övervaka dig noggrant om du

- har **hjärtsjukdomar eller bröstsmärtor** och/eller du behandlas för **högt blodtryck**, eftersom MabCampath kan förvärra dessa tillstånd. Patienter med dessa tillstånd kan löpa högre risk för att få en hjärtattack.
- tidigare har behandlats med **kemoterapi** eller **andra läkemedel** och där risken är stor för hjärtskada kan din läkare behöva övervaka din hjärtfunktion (EKG, hjärtfrekvens, kroppsvikt) medan du får MabCampath.
- får andra biverkningar, oftast rubbningar av blodvärden på grund av att du tagit MabCampath. Din läkare kommer att övervaka effekten av behandlingen och din förbättring noga, genom att undersöka dig och genom regelbundna blodprovsanalyser.
- är över 65 år eftersom du kan tåla läkemedlet sämre än andra patienter.

Du kan få en **allergisk eller överkänslighetsreaktion** mot MabCampath-lösning, särskilt mot proteinet som finns i den, medan du får infusionen. Din läkare kommer att behandla dig för detta, om det skulle inträffa.

På grund av risken för en livshotande reaktion vid **transfusion** av blodprodukter efter behandling med MabCampath, rekommenderas att du talar med din läkare angående **bestrålning av blodprodukter** innan du får transfusionen. Tala om för läkare om du upplever några ovanliga symtom efter en transfusion.

MabCampath rekommenderas inte till barn under 17 år eller till patienter med njur- eller leversjukdomar.

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Du bör **inte** få MabCampath inom 3 veckor efter att ha tagit några **andra mediciner mot cancer**.

Du bör heller inte vaccineras med levande virala vacciner under behandlingen och minst 12 månader efter att du avslutat din behandling. Tala med din läkare innan du låter dig vaccineras.

Graviditet

MabCampath skall ej administreras till patienter som är gravida. Därför gäller följande om du:

- är gravid eller tror att du kan vara gravid, informera din läkare omedelbart

- är en kvinna i fertil ålder eller en fertil man, då bör du använda effektiva preventivmetoder innan du startar behandlingen, under behandlingen och i 6 månader efter behandlingen.

Amning

Du bör upphöra med amning när du påbörjar din behandling, och du bör inte börja amma igen förrän tidigast 4 veckor efter att du avslutat din behandling samt konsulterat din läkare angående detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier av effekten av MabCampath på förmågan att köra fordon och använda maskiner har utförts. Du bör dock vara försiktig eftersom förvirring och sömnhet har observerats. Du bör fråga din läkare om råd.

3. HUR DU ANVÄNDER MABCAMPATH

MabCampath administreras i en av dina vener som dropp (se även "uppgifter avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal").

Det tar cirka 2 timmar för all lösning att gå in i blodet varje gång du får behandling med MabCampath.

Behandling med MabCampath kan fortsätta upp till **12 veckor** beroende på effekten av behandlingen.

Under första veckan ökar din läkare MabCampath-dosen långsamt för att minska risken för att du får biverkningar och så att din kropp ska acceptera MabCampath bättre.

Om du får tidiga biverkningar fortsätter man med de lägre doserna tills biverkningarna försvinner eller minskar. Läkaren kommer att övervaka dig noga samt fastställa lämpliga mängder MabCampath att ge till dig under hela behandlingsperioden.

Om du har tagit mera MabCampath än vad du borde

Om du får några biverkningar kommer din läkare att behandla dig på lämpligt sätt.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan MabCampath orsaka biverkningar, även om inte alla användare får dem. **Din läkare kan komma att ge dig andra mediciner eller ändra din dos för att hjälpa till att minska varje biverkning (se avsnitt 2 "Var särskilt försiktig").**

Mycket vanliga biverkningar (förekom hos minst 1 av 10 patienter som behandlades i kliniska prövningar):

Allvarliga biverkningar inkluderande andningssvårigheter, lunginflammation, extrem andfåddhet, svimning, hjärtinfarkt, låga nivåer av röda blodkroppar och blodplättar, infektioner, blödningar i hjärnan (intrakraniell blödning) har förekommit med dödlig utgång. Sjukdomar som är relaterade till ett överaktivt immunsystem så att immunsystemet angriper den egna kroppen kan leda till en låg nivå av röda blodkroppar, blodplättar och/eller vita blodkroppar, samt nervsjukdomar och dessa kan även få en dödlig utgång. **Tala omedelbart om det för din läkare om du får någon av dessa biverkningar.**

Dessutom har det rapporterats om provtagningar som tyder på förekomst av antikroppar som kan förstöra röda blodkroppar (Coombs test).

Oftast uppkommer en eller flera av dessa effekter under den första veckan efter behandlingens start:

- feber, frysningar/frossa, svettning, illamående (sjukdomskänsla), kräkning, lågt blodtryck, låga halter av vita/röda blodkroppar, infektioner såsom lunginflammation och blodförgiftning, irritation och/eller blåsbildning i munregionen, låga halter av blodplättar, trötthet, utslag, klåda, röda upphöjda förändringar i huden, andfåddhet, huvudvärk, diarré samt aptitlöshet.

Biverkningar är oftast lindriga eller måttliga och avtar gradvis under behandlingens gång.

Vanliga biverkningar (förekom hos 1 till 10 av 100 patienter som behandlades i kliniska prövningar):

- högt blodtryck, snabb eller långsam hjärtfrekvens, känsla av hjärtrusning, kärlkramp
- ansiktsrodnad, blåmärken
- förändring av smaksinnet
- försämrat känselsinne
- yrsel, balansstörningar, svimning, skakningar, rastlöshet
- ögoninflammation (t.ex. bindhinneinflammation)
- stickande eller brännande känsla i huden
- störd leverfunktion, förstoppning, rapningar, gaser i magen
- inflammation och irritation i luftvägarna och/eller andningssvårigheter, inflammation i halsen och/eller bihålorna, syrebrist i kroppens organ, hosta, blodblandad upphostning
- blödningar i buken (t.ex. i mage och tarmar)
- reaktioner vid injektionsstället såsom: rodnad, svullnad, smärta, blåmärken, inflammation
- allmän olustkänsla, svaghetskänsla, smärta i olika delar av kroppen (muskler, rygg, bröst, buk, leder, mage och tarm)
- viktnedgång, uttorkning, törst, svullna underben, känsla av förändrad kroppstemperatur, låg kalcium- eller natriumnivå i blodet
- influensaliknande symtom
- böld, hudrodnad eller allergiska hudreaktioner, hudblåsor
- förvirring, ångest, depression, sömnlöshet

Mindre vanliga biverkningar (förekom hos 1 till 10 av 1 000 patienter som behandlades i kliniska prövningar):

- benmärgspåverkan
- hjärtpåverkan (hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, blodstockning i hjärtat, oregelbunden hjärtrytm)
- blodpåverkan (onormal trombbildning, sänkt proteinhalt, låga kaliumnivåer)
- högt blodsocker, förvärrad diabetes
- blödning och inflammation i tandköttet, blåsor på tungan, näsblödningar
- vätska i lungorna, andningssvårigheter, kärva andningsljud, rinnande näsa, onormala fynd i lungor, störning i lymfkörtlarnas funktion
- nervositet, onormalt tankeförlopp
- svullnad runt ögonen
- ringningar i öronen, dövhet
- hicka, rapningar
- heshet
- störd njurfunktion
- förlamning av tunntarmen
- impotens
- ostadighet, ökad muskelspänning
- onormalt ökad eller förändrad känslighet för beröring
- onormal känsla/förnimmelse eller rörelse
- smärta vid urinering, minskat urinflöde, tätare urineringar, blod i urinen, inkontinens
- tumörllyssyndrom (en metabolisk sjukdom som kan börja med smärtor i sidan och blod i urinen)

Allvarliga biverkningar inkluderande andningssvårigheter, lunginflammation, extrem andfåddhet, svimning, hjärtinfarkt, autoimmuna fenomen, låga nivåer av röda blodkroppar och blodplättar, infektioner, blödningar i hjärnan (intrakraniell blödning) har förekommit med dödlig utgång. **Tala omedelbart om det för din läkare om du får någon av dessa biverkningar.**

Dessutom har det rapporterats om provtagningar som tyder på förekomst av antikroppar som kan förstöra röda blodkroppar (Coombs test).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR MABCAMPATH SKA FÖRVARAS

Förvara alltid denna medicin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och etiketten på ampullen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara i kylskåp vid (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

MabCampath bör användas inom 8 timmar efter spädning. Under den tiden kan lösningen förvaras vid 15-30°C eller i kylskåp.

Använd inte MabCampath om du observerar tecken på partiklar eller missfärgning före administrering.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Hälso- och sjukvårdspersonalen tar hand om mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Vad MabCampath innehåller

Den **aktiva** substansen är alemtuzumab.
1 ml innehåller 30 mg alemtuzumab.
Varje injektionsflaska innehåller 30 mg alemtuzumab.

Hjälpämnen är natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat samt vatten för injektionsvätskor.

MabCampaths utseende och förpackningsstorlekar

MabCampath är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning som är förpackat i injektionsflaska.

Varje förpackning MabCampath innehåller 3 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Innehavare av tillverkningstillstånd

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

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

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos den nationella representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning.

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

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

България
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

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

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

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

Deutschland
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

România
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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida :
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Under den första veckan ges 3 mg av MabCampath dag 1, därefter 10 mg dag 2 och 30 mg dag 3, beroende på tolerabilitet. MabCampath ges i dosen 30 mg varannan dag tre gånger per kalendervecka i upp till 12 veckor.

Injektionsflaskans innehåll bör innan administrering inspekteras beträffande partikelinnehåll samt missfärgning. Om partiklar kan ses eller om lösningen är färgad bör injektionsflaskan inte användas.

MabCampath innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, därför rekommenderas användande av aseptisk teknik vid beredning av MabCampath-lösning för intravenös infusion, samt att den utspädda lösningen för infusion ges inom 8 timmar efter beredning samt skyddas från ljus. Den erforderliga mängden tillsätts till 100 ml natriumkloridlösning för infusion 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning för infusion (5%). Infusionspåsen bör vändas försiktigt så att lösningen blandas. Iakttag aktsamhet för att försäkra steriliteten hos den färdigberedda lösningen, särskilt då den inte innehåller något antimikrobiellt konserveringsmedel.

Andra medicinska produkter bör inte tillsättas MabCampath-lösningen eller samtidigt infunderas via samma intravenösa venväg.

Försiktighet bör visas vid hantering och beredning av MabCampath-lösning. Det rekommenderas att använda latexhandskar samt skyddsglasögon, för att undvika exposition, i händelse av att injektionsflaskan går sönder eller annat oavsiktligt spill. Gravida eller kvinnor som försöker bli gravida bör ej handha MabCampath.

Instruktioner för korrekt handhavande samt avfallshantering bör studeras. Spill eller avfallsmaterial skall förstöras via förbränning.