**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabCampath 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden ml zawiera 10 mg alemtuzumabu
Każda ampułka zawiera 30 mg alemtuzumabu

Alemtuzumab jest uzyskanym metodą inżynierii genetycznej humanizowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa, skierowanym przeciwko glikoproteinie (CD52) o masie 21-28 kD, znajdującym się na powierzchni limfocytów. Przeciwciało wytwarzane jest w komórkach ssaków (jajnika chomika chińskiego), hodowanych w postaci zawiesiny w pożywce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.
Koncentrat bezbarwny lub barwy lekko żółtej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

MabCampath jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (ang. *B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia* – B-CLL), u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

MabCampath należy stosować pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego.

<u>Dawkowanie</u>

W pierwszym tygodniu leczenia produkt MabCampath należy podawać zwiększając kolejne dawki – w pierwszej dobie 3 mg, w drugiej 10 mg, a w trzeciej 30 mg, jeśli każda poprzednia dawka była dobrze tolerowana. Następnie, zaleca się podawanie dawki 30 mg/dobę trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, maksymalnie przez 12 tygodni.

U większości pacjentów w ciągu 3-7 dni można osiągnąć dawkę do 30 mg/dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki 3 mg/dobę lub 10 mg/dobę wystąpią ostre, umiarkowane do nasilonych działania niepożądane takie jak niedociśnienie, sztywność mięśni, gorączka, zadyszka, dreszcze, wysypka i skurcz oskrzeli (niektóre z nich mogą być następstwem uwolnienia cytokin), podaną dawkę należy powtarzać aż do uzyskania dobrej tolerancji produktu. Dopiero wówczas można zwiększyć dawkę produktu (patrz punkt 4.4).

Mediana okresu trwania leczenia wynosiła 11,7 tygodni u wcześniej nieleczonych pacjentów oraz 9,0 tygodni u wcześniej leczonych pacjentów.

Po uzyskaniu pełnej odpowiedzi na leczenie (spełnienie wszystkich laboratoryjnych i klinicznych kryteriów), MabCampath należy odstawić a stan pacjenta kontrolować. Gdy stan pacjenta poprawia się (tzn. uzyskano częściową odpowiedź lub choroba ustabilizowała się) i przez 4 tygodnie lub dłużej

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

osiągane jest plateau bez dalszej poprawy, MabCampath należy odstawić a stan pacjenta kontrolować. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzonej progresji choroby.

Podawanie z innymi produktami leczniczymi

Premedykacja

W okresie zwiększania dawki oraz później, jeżeli jest uzasadnione klinicznie, 30–60 minut przed każdą infuzją produktu MabCampath, pacjentów należy premedykować doustnymi lub dożylnymi steroidami oraz odpowiednimi lekami przeciwhistaminowymi i przeciwbólowymi (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka antybiotykowa

W czasie leczenia, jak i po jego zakończeniu wszystkim pacjentom należy rutynowo podawać antybiotyki i środki przeciwwirusowe (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawkowania

Biorąc pod uwagę mechanizm działania produktu MabCampath nie zaleca się modyfikacji dawki w przypadku ciężkiej limfopenii.

W przypadku ciężkiego zakażenia lub ciężkiego działania toksycznego na układ krwiotwórczy, stosowanie produktu MabCampath należy przerwać do czasu ustąpienia objawów. Zaleca się przerwanie podawania produktu MabCampath pacjentom, u których liczba płytek krwi zmniejsza się do wartości < 25 000/µl lub, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count* - ANC) zmniejsza się do wartości < 250/µl. Produkt MabCampath można zastosować ponownie po ustąpieniu zakażenia lub objawów toksyczności. Należy na stałe przerwać podawanie produktu MabCampath, jeśli wystąpi niedokrwistość autoimmunologiczna lub małopłytkowość autoimmunologiczna. Poniższa tabela przedstawia zalecany sposób modyfikacji dawki produktu po wystąpieniu działania toksycznego na układ krwiotwórczy:

| **Wartości hematologiczne** | **Modyfikacja dawki*** |
|---|---|
| ANC < 250/µl i (lub) liczba płytek krwi ≤25 000/µl | |
| Za pierwszym razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Gdy wartość ANC ≥ 500/µl i liczba płytek ≥ 50 000/µl, można wznowić leczenie produktem MabCampath 30 mg na dawkę |
| Za drugim razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Gdy wartość CNA ≥ 500/l i liczba płytek ≥ 50 000/µl, można wznowić leczenie produktem MabCampath 10 mg na dawkę |
| Za trzecim razem | Wstrzymać terapię produktem MabCampath |
| Jeśli wystąpi zmniejszenie liczby płytek krwi i (lub) ANC do ≤ 50% wartości wyjściowej u pacjentów rozpoczynających leczenie z wartością wyjściową ANC wynoszącą ≤ 250/µl i (lub) wartością wyjściową liczby płytek krwi wynoszącą 25 000/µl | |
| Za pierwszym razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Jeśli wartości hematologiczne powrócą do wyjściowych, można wznowić leczenie produktem MabCampath 30 mg na dawkę |
| Za drugim razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Jeśli wartości hematologiczne powrócą do wyjściowych, można wznowić leczenie produktem MabCampath 10 mg na dawkę |
| Za trzecim razem | Wstrzymać terapię produktem MabCampath |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Jeśli opóźnienie terapii trwa dłużej niż 7 dni, należy wznowić terapię produktem MabCampath od ponownego zwiększania dawki, od dawki 3 mg przez 10 mg do 30 mg, w zależności od tolerancji.

Specjalne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Zalecenia jak podano powyżej dla osób dorosłych. Stan pacjentów należy starannie kontrolować (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Nie prowadzono badań.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego MabCampath u dzieci i młodzieży w wieku do 17. roku życia. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Roztwór produktu MabCampath musi być sporządzony zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6. Każdą dawkę należy podawać w infuzji dożylnej, trwającej około 2 godziny.

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na alemtuzumab, białka mysie lub na którykolwiek ze składników produktu.
- Czynne zakażenia ogólnoustrojowe.
- Zakażenie wirusem HIV.
- Czynne inne nowotwory.
- Ciąża.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poważne działania niepożądane, które mogą wystąpić w wyniku zwiększania dawki początkowej, a niektóre z nich mogą być spowodowane uwalnianiem cytokin, obejmują: niedociśnienie tętnicze, dreszcze/sztywność mięśni, gorączkę, zadyszkę i wysypkę. Dodatkowe reakcje to: nudności, pokrzywka, wymioty, zmęczenie, duszność, ból głowy, świąd, biegunka i skurcz oskrzeli. U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących produkt MabCampath jak i u pacjentów wcześniej leczonych częstość występowania reakcji związanych z infuzją, była największa w pierwszym tygodniu leczenia, i zmniejszała się w drugim lub trzecim tygodniu leczenia.

Jeżeli są to działania umiarkowane do poważnych, przed każdym zwiększeniem dawki należy nadal podawać taką samą dawkę stosując odpowiednią premedykację, aż do uzyskania dobrej tolerancji dawki zanim przejdzie się na wyższy poziom dawkowania. Jeżeli przerwa w leczeniu wynosiła dłużej niż 7 dni, w przypadku ponownego podania produktu MabCampath należy stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów, którym podawano produkt MabCampath występowało przemijające niedociśnienie. Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dławicą piersiową i (lub) u pacjentów przyjmujących leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu. W tej grupie pacjentów, zaobserwowano zawał mięśnia sercowego i zatrzymanie akcji serca związane z infuzją produktu MabCampath.

U pacjentów leczonych w przeszłości produktami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym należy rozważyć dokonanie oceny i prowadzenie stałego monitorowania czynności serca (tj. echokardiografia, częstość akcji serca i masa ciała).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zaleca się premedykację doustnymi lub dożylnymi steroidami 30-60 minut przed podaniem każdej dawki produktu MabCampath w okresie początkowego zwiększania dawki, jak również w przypadkach, w których są wskazania kliniczne. Można zaprzestać podawania steroidów po osiągnięciu największej dawki produktu. Dodatkowo można podać doustny produkt przeciwhistaminowy, np. 50 mg difenhydraminy i przeciwbólowy, np. 500 mg paracetamolu. W przypadku, utrzymywania się poważnej reakcji związanej z infuzją można wydłużyć czas przeprowadzenia infuzji do 8 godzin licząc od momentu sporządzenia roztworu do infuzji.

Oczekiwane farmakologiczne działanie produktu MabCampath polegające na znacznym zmniejszeniu liczby limfocytów jest nieuchronne i może być długotrwałe. Liczba limfocytów CD4 i CD8 zaczyna zwiększać się od 8-12 tygodnia leczenia i może powrócić do wartości sprzed leczenia w okresie kilku miesięcy po odstawieniu leczenia. U pacjentów otrzymujących produkt MabCampath po raz pierwszy, powrót liczby CD4+ do ≥ 200 komórek/µl nastąpił 6 miesięcy po leczeniu, jednak w 2 miesiące po leczeniu średnia liczba wynosiła 183 komórek/µl. U pacjentów leczonych wcześniej, otrzymujących produkt MabCampath, średni czas, po jakim osiągana jest liczba 200 komórek/µl wynosi 2 miesiące licząc od ostatniej infuzji produktu, ale osiągnięcie wartości sprzed leczenia może trwać 12 miesięcy lub dłużej. Dlatego prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń oportunistycznych może być większe. W trakcie leczenia oraz co najmniej 2 miesiące po jego zakończeniu zdecydowanie zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwko zakażeniom, np. 1 tabletkę produktu trimetoprim/sulfametoksazol 2 razy na dobę, 3 razy w tygodniu lub inny rodzaj profilaktyki zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jiroveci* (PCP) oraz skuteczny doustny środek przeciwko opryszczce, jak np. famcyklowir w dawce 250 mg 2 razy na dobę, przez co najmniej 2 miesiące lub dopóki nie uzyska się limfocytów CD4+ w liczbie 200 komórek/µl lub większej.

Może istnieć zwiększone ryzyko powikłań zakażeń spowodowane leczeniem wieloma chemioterapeutykami lub lekami biologicznymi.

Z powodu potencjalnego wystąpienia potransfuzyjnej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (TAGVHD, ang. *Transfussion Associated Graft Versus Host Disease*) zaleca się, aby pacjenci leczeni produktem MabCampath, otrzymywali produkty krwiopochodne, które są napromieniane.

Bezobjawowa, stwierdzona w badaniach laboratoryjnych wiremia cytomegalowirusem (CMV) nie musi być koniecznie uznana za poważną infekcję wymagającą przerwania leczenia. W przypadku objawowej infekcji CMV, w trakcie leczenia produktem MabCampath i co najmniej przez 2 miesiące po jego zakończeniu należy prowadzić stałą obserwację kliniczną.

Najczęściej po 5-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia obserwowano przemijającą neutropenię stopnia 3. lub 4. U większości pacjentów przemijająca trombocytopenia stopnia 3. lub 4. występuje najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, a następnie zaczyna powracać do wartości prawidłowych. W związku z tym, u pacjentów wskazane jest kontrolowanie parametrów hematologicznych. Jeśli nasila się poważne działanie toksyczne na układ krwiotwórczy produktu MabCampath, stosowanie produktu należy przerwać do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można wznowić po ustąpieniu działania toksycznego na układ krwiotwórczy (patrz punkt 4.2). Podawanie produktu MabCampath należy przerwać i nie ponawiać, jeśli wystąpi niedokrwistość autoimmunologiczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość.

W trakcie leczenia produktem MabCampath należy wykonywać badania krwi z rozmazem oraz oznaczanie liczby płytek krwi w regularnych odstępach czasu, częściej u pacjentów z rozwijającą się cytopenią.

Regularne i systematyczne kontrolowanie ekspresji CD52 nie jest elementem rutynowej praktyki klinicznej. Potwierdzenie ekspresji CD52 może być zasadne, jeśli bierze się pod uwagę możliwość powtórzenia leczenia. U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących produkt MabCampath nie zaobserwowano utraty ekspresji CD52 w czasie progresji choroby lub zgonu.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości na produkt MabCampath

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

oraz na mysie lub chimeryczne przeciwciała monoklonalne.

W przypadku wystąpienia reakcji podczas podawania leku konieczne jest przygotowanie produktów leczniczych służących do leczenia reakcji nadwrażliwości oraz gotowość do leczenia stanów nagłych (patrz punkt 4.2).

Mężczyźni oraz kobiety w wieku rozrodczym, w czasie leczenia produktem MabCampath oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Nie prowadzono badań, w których oceniano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów i toksycznością produktu MabCampath. Zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) tolerancja leczenia cytotoksycznego jest mniejsza niż u pacjentów młodszych. Ponieważ białaczka limfocytowa występuje najczęściej u osób starszych, pacjenci ci powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.2). W badaniach z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych nie zaobserwowano znaczących różnic w bezpieczeństwie i skuteczności związanych z wiekiem; jednak wielkości baz danych są ograniczone.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu MabCampath z innymi lekami, nie są, więc znane istotne klinicznie interakcje produktu z innymi lekami. Nie oczekuje się interakcji typu lek-lek zależnej od P450, ponieważ produkt MabCampath jest rekombinowanym, humanizowanym białkiem. Jednakże zaleca się, aby nie podawać produktu MabCampath w ciągu 3 tygodni po stosowaniu innych chemioterapeutyków.

Chociaż nie prowadzono badań w tym kierunku zaleca się, aby co najmniej przez 12 miesięcy po leczeniu produktem MabCampath pacjenci nie otrzymywali szczepionek zawierających żywe wirusy. Nie badano wpływu produktu na zdolność do wywoływania pierwotnej lub wtórnej odpowiedzi humoralnej na jakąkolwiek szczepionkę.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt MabCampath jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyskową, produkt MabCampath także może przenikać przez barierę łożyskową i w związku z tym, może potencjalnie zmniejszać liczbę limfocytów typu B i T u płodu. Nie prowadzono badań oceniających wpływ produktu na reprodukcję u zwierząt. Nie wiadomo, czy produkt MabCampath podawany kobietom w ciąży wywołuje uszkodzenia płodu.

Mężczyźni oraz kobiety w wieku rozrodczym, w czasie leczenia produktem MabCampath oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt MabCampath przenika do mleka ludzkiego. Jeśli zastosowanie leku jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać w czasie leczenia produktem MabCampath i nie ponawiać przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono, dających jednoznaczne wyniki, badań oceniających wpływ produktu leczniczego MabCampath na płodność. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy MabCampath wpływa na zdolności rozrodcze (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ donoszono o występowaniu splątania i senności.

## 4.8 Działania niepożądane

Poniższe tabele przedstawiają działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA (MedDRA SOCs). Częstość ich występowania oparta jest na danych z badania klinicznego. Do opisania poszczególnych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nim stanów użyto najbardziej odpowiedniego terminu MEDRA.

Częstości zdefiniowano, jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Ze względu na wielkość badanej populacji; n=147 dla pacjentów wcześniej nieleczonych i n=149 dla wcześniej leczonych pacjentów, informacje na temat zdarzeń występujących z mniejszą częstością nie są dostępne.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego MabCampath są: działania niepożądane związane z infuzją (gorączka, dreszcze, niedociśnienie tętnicze, pokrzywka, nudności, wysypka, tachykardia, duszność), cytopenie (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia, anemia), zakażenia (wiremia CMV, zakażenie CMV, inne zakażenia), objawy dotyczące układu pokarmowego (nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej) i objawy dotyczące układu nerwowego (bezsenność, lęk). Najczęstsze działania niepożądane o ciężkim przebiegu to cytopenie, działania niepożądane związane z infuzją oraz immunosupresja/zakażenia.

*Działania niepożądane u pacjentów wcześniej nieleczonych*

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych z B-CLL oparte są na obserwacjach niepożądanych działań, które wystąpiły podczas badania u 147 pacjentów uczestniczących w randomizowanym, kontrolowanym badaniu produktu MabCampath w monoterapii, podawanego dożylnie w dawce 30 mg trzy razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, włącznie z okresem zwiększenia dawki. U około 97% pacjentów wcześniej nieleczonych wystąpiły działania niepożądane; najczęściej występowały w pierwszym tygodniu terapii.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane, obserwowane podczas leczenia lub w ciągu 30 dni po zakończeniu leczenia produktem MabCampath, są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** |
|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Wiremia cytomegalowirusowa | Zapalenie płuc | Posocznica |
| | Zakażenie cytomegalowirusem | Zapalenie oskrzeli | Bakteriemia gronkowcowa |
| | | Zapalenie gardła | Gruźlica |
| | | Kandydoza jamy ustnej | Odoskrzelowe zapalenie płuc |
| | | | Półpasiec oczny |
| | | | Infekcja paciorkowcem beta hemolizującym |
| | | | Kandydoza |
| | | | Kandydoza genitaliów |
| | | | Zakażenie dróg moczowych |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| | | | Zapalenie pęcherza |
| | | | Grzybica ciała |
| | | | Zapalenie nosogardzieli |
| | | | Nieżyt nosa |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Gorączka neutropeniczna | Agranulocytoza |
| | | Neutropenia | Limfopenia |
| | | Leukopenia | Powiększenie węzłów chłonnych |
| | | Trombocytopenia | Krwawienie z nosa |
| | | Anemia | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcja anafilaktyczna |
| | | | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zmniejszenie masy ciała | Zespół rozpadu guza |
| | | | Hiperglikemia |
| | | | Zmniejszenie białka całkowitego |
| | | | Anoreksja |
| Zaburzenia psychiczne | | Lęk | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Omdlenie | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| | | Zawroty głowy | |
| | | Drżenie | |
| | | Parestezja | |
| | | Niedoczulica | |
| | | Bóle głowy | |
| Zaburzenia oka | | | Zapalenie spojówek |
| Zaburzenia serca | | Sinica | Zatrzymanie akcji serca |
| | | Bradykardia | Zawał mięśnia sercowego |
| | | Tachykardia | Dławica piersiowa |
| | | Częstoskurcz zatokowy | Migotanie przedsionków |
| | | | Nadkomorowe zaburzenie rytmu serca |
| | | | Bradykardia zatokowa |
| | | | Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie | Nadciśnienie | Niedociśnienie tętnicze ortostatyczne |
| | | | Uderzenia gorąca |
| | | | Zaczerwienienie |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Skurcz oskrzeli | Niedotlenienie narządów i tkanek |
| | | Duszność | Wysięk opłucnowy |
| | | | Dysfonia |
| | | | Wyciek wodnisty z nosa |
| Zaburzenia żołądka i | Nudności | Wymioty | Niedrożność jelita |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| jelit | | Bóle jamy brzusznej | Dolegliwości jamy ustnej |
| | | | Dolegliwości żołądkowe |
| | | | Biegunka |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Pokrzywka | Alergiczne zapalenie skóry | Wysypka świądowa |
| | Wysypka | Świąd | Wysypka plamkowa |
| | | Nadmierne pocenie się | Wysypka rumieniowata |
| | | Rumień | Zapalenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni | Bóle kości |
| | | Bóle mięśniowo-szkieletowe | Bóle stawów |
| | | Bóle pleców | Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej |
| | | | Skurcze mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Zmniejszone wydzielanie moczu |
| | | | Bolesne oddawanie moczu |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka | Zmęczenie | Zapalenie błon śluzowych |
| | Dreszcze | Osłabienie | Rumień w miejscu podania |
| | | | Miejscowy obrzęk |
| | | | Obrzęk w miejscu infuzji |
| | | | Złe samopoczucie |

Ostre działania niepożądane związane z infuzją obejmują: gorączkę, dreszcze, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zmęczenie, wysypkę, pokrzywkę, duszność, ból głowy, świąd i biegunkę. W większości przypadków nasilenie tych reakcji jest łagodne lub umiarkowane.
Ostre reakcje związane z infuzją pojawiają się zwykle w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie stopniowo ustępują. Reakcje 3. i 4. stopnia związane z infuzją rzadko występują po upływie pierwszego tygodnia leczenia.

*Działania niepożądane u pacjentów wcześniej leczonych*

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w grupie wcześniej leczonych pacjentów z B-CLL oparte są na obserwacjach działań niepożądanych u 149 pacjentów uczestniczących w badaniu produktu MabCampath bez grupy kontrolnej (Badanie 1, 2 i 3). U ponad 80% wcześniej leczonych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane; najczęściej występują jednak w pierwszym tygodniu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Posocznica | Zakażenie cytomegalowirusem | Zakażenia bakteryjne |
| | Zapalenie płuc | Zakażenie *Pneumocystis jiroveci* | Zakażenia wirusowe |
| | Opryszczka | Zapalenie płuc | Grzybicze zapalenie skóry |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| | | Zakażenia grzybicze | Zapalenie krtani |
| | | Kandydoza | Nieżyt nosa |
| | | Półpasiec | Grzybica paznokci |
| | | Ropień | |
| | | Zakażenie dróg moczowych | |
| | | Zapalenie zatok | |
| | | Zapalenie oskrzeli | |
| | | Zakażenie górnych dróg oddechowych | |
| | | Zapalenie gardła | |
| | | Infekcja | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | Pseudochłoniak |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Granulocytopenia | Gorączka neutropeniczna | Aplazja szpiku kostnego |
| | Trombocytopenia | Pancytopenia | Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe |
| | Niedokrwistość | Leukopenia | Niedokrwistość hemolityczna, zmniejszone stężenie haptoglobiny |
| | | Limfopenia | Zaburzenie czynności szpiku kostnego |
| | | Plamica | Krwawienie z nosa |
| | | | Krwawienie z dziąseł |
| | | | Nieprawidłowe wyniki testów hematologicznych |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcje alergiczne |
| | | | Ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | Hiponatremia | Hipokaliemia |
| | | Hipokalcemia | Zaostrzenie cukrzycy |
| | | Zmniejszenie masy ciała | |
| | | Odwodnienie | |
| | | Pragnienie | |
| Zaburzenia psychiczne | | Splątanie | Depersonalizacja |
| | | Lęk | Zaburzenia osobowości |
| | | Depresja | Zaburzenia myślenia |
| | | Senność | Impotencja |
| | | Bezsenność | Nerwowość |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Omdlenie |
| | | Zawroty głowy | Zaburzenia chodu |
| | | Drżenie | Dystonia |
| | | Parestezje | Przeczulica |
| | | Niedoczulica | Neuropatia |
| | | Hiperkinezje | Zaburzenia smaku |
| | | Utrata smaku | |
| Zaburzenia oka | | Zapalenie spojówek | Śródgałkowe zapalenie oka |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | Głuchota |
| | | | Szumy uszne |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie serca | Zatrzymanie akcji serca |
| | | Tachykardia | Zawał mięśnia sercowego |
| | | | Migotanie przedsionków |
| | | | Częstoskurcz nadkomorowy |
| | | | Arytmia |
| | | | Bradykardia |
| | | | Nieprawidłowy zapis EKG |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie | Nadciśnienie | Niedokrwienie obwodowe |
| | | Skurcz naczyń | |
| | | Uderzenia gorąca | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność | Niedotlenienie | Świst krtaniowy |
| | | Krwioplucie | Uczucie ucisku w gardle |
| | | Skurcz oskrzeli | Naciek płucny |
| | | Kaszel | Wysięk opłucnowy |
| | | | Osłabienie szmerów oddechowych |
| | | | Zaburzenia oddechowe |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Wymioty | Krwawienie z przewodu pokarmowego | Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit |
| | Nudności | Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej | Owrzodzenie języka |
| | Biegunka | Zapalenie jamy ustnej | Zapalenie dziąseł |
| | | Ból w jamie brzusznej | Czkawka |
| | | Niestrawność | Odbijanie się |
| | | Zaparcie | Suchość w ustach |
| | | Wzdęcie | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Nieprawidłowa czynność wątroby | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Świąd | Wykwity pęcherzowe | Wysypka plamkowo-grudkowa |
| | Pokrzywka | Wysypka rumieniowata | Schorzenia skórne |
| | Wysypka | | |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| | Nadmierne pocenie się | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle stawów | Bóle nóg |
| | | Bóle mięśni | Wzmożone napięcie mięśniowe |
| | | Bóle kości | |
| | | Bóle pleców | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Krwiomocz |
| | | | Nietrzymanie moczu |
| | | | Zmniejszenie odpływu moczu |
| | | | Wielomocz |
| | | | Nieprawidłowa czynność nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Dreszcze | Ból w klatce piersiowej | Obrzęk płuc |
| | Gorączka | Objawy grypopodobne | Obrzęki obwodowe |
| | Zmęczenie | Zapalenie śluzówki | Obrzęk wokół oczu |
| | | Obrzęk ust | Owrzodzenie śluzówki |
| | | Obrzęk | Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia |
| | | Osłabienie | Zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia |
| | | Złe samopoczucie | Ból w miejscu wstrzyknięcia |
| | | Uczucie zmiany temperatury | |
| | | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | |
| | | Ból | |

<u>*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu*</u>

<u>Reakcje związane z infuzją:</u> poważne, niekiedy prowadzące do zgonu reakcje obejmowały skurcz oskrzeli, niedotlenienie, omdlenie, nacieki płucne, ostry zespół zaburzeń oddechowych (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*) zatrzymanie oddechu, zawał mięśnia sercowego, arytmię, ostrą niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca. Ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości, obejmujące wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy, były zgłaszane rzadko po podaniu produktu MabCampath. Działania te można złagodzić lub można ich uniknąć, jeśli zastosuje się premedykację i stopniowe zwiększanie dawki (patrz punkt 4.4).

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</u> kontrole przeprowadzone po wprowadzeniu produktu na rynek wykazały inne poważne, a niekiedy kończące się zgonem zakażenia wirusowe (np. zakażenie adenowirusem, wirusem paragrypy, wirusem zapalenia wątroby typu B, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), zakażenia bakteryjne (gruźlica, atypowa mykobakterioza, nokardioza), zakażenia pierwotniakowe (np. toksoplazma gondii) i zakażenia grzybicze (np. mukormykozy węchomózgowia), obejmujące zakażenia spowodowane reaktywacją zakażeń utajonych. Wydaje się, że profilaktyka skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażeń powodowanych przez PCP i wirusa półpaśca (patrz punkt 4.4).

Rzadko obserwowano chorobę limfoproliferacyjną, w niektórych przypadkach prowadzącą do zgonu, związaną z zakażeniem EBV.

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</u> donoszono o występowaniu ciężkich krwawień.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zaburzenia układu immunologicznego: poważne, a czasami prowadzące do zgonu zdarzenia obejmowały: niedokrwistość hemolityczną autoimmunizacyjną, autoimmunizacyjną małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczną, zespół Guillain Barré i jego postać przewlekłą, przewlekłą zapalną i demielinizacyjną neuropatię wielokorzeniową.
Często odnotowywano także dodatni wynik testu Coombsa. Obserwowano także prowadzącą do zgonu potransfuzyjną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odnotowano zespół rozpadu guza zakończony zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego: u pacjentów z małopłytkowością wystąpił krwotok śródczaszkowy zakończony zgonem.

Zaburzenia serca: donoszono o wystąpieniu zastoinowej niewydolności serca, kardiomiopatii i zmniejszeniu frakcji wyrzutowej u pacjentów leczonych wcześniej lekami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym.

### 4.9 Przedawkowanie

Pacjentom wielokrotnie podawano pojedyncze dawki do 240 mg produktu MabCampath. W tej grupie pacjentów częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4., takich jak: gorączka, niedociśnienie tętnicze i niedokrwistość może być większa. Nie ma swoistej odtrutki dla produktu MabCampath. Leczenie polega na odstawieniu produktu MabCampath i zastosowaniu leczenia wspomagającego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC04.

Alemtuzumab jest uzyskanym metodą inżynierii genetycznej humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa, swoistym w stosunku do znajdującej się na powierzchni limfocytów glikoproteiny (CD52) o masie 21-28 kD, która ulega ekspresji przede wszystkim na prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytach typu B i T krwi obwodowej. Alemtuzumab wytworzono poprzez wstawienie do cząsteczki ludzkiej immunoglobuliny IgG1 sześciu, warunkujących komplementarność, regionów szczurzego przeciwciała monoklonalnego IgG2a.

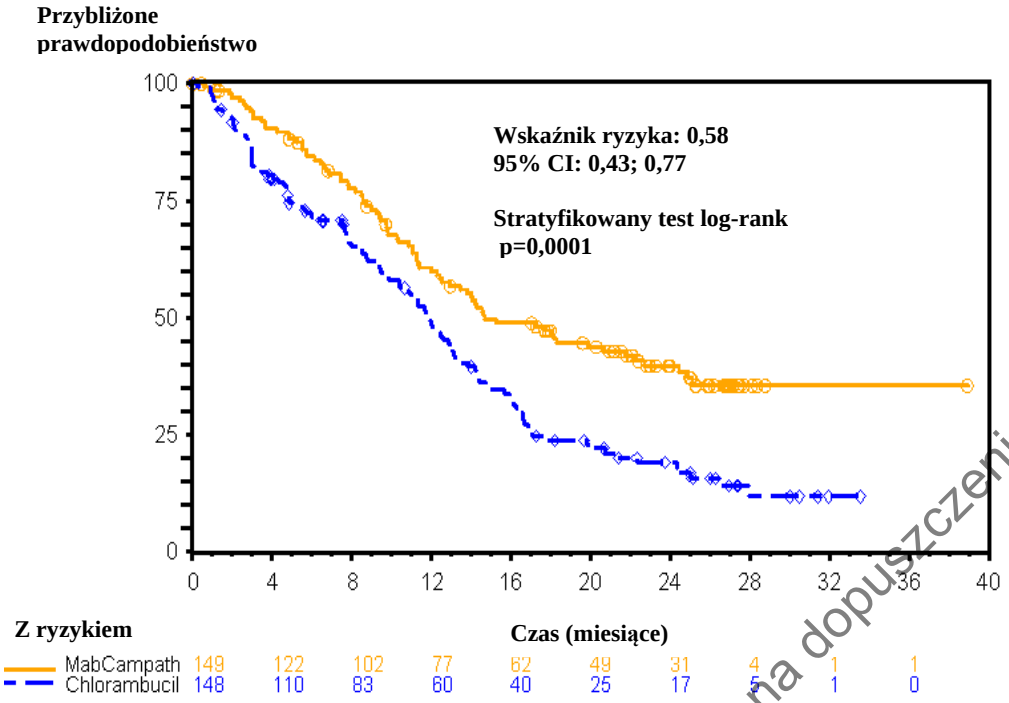
Alemtuzumab powoduje rozpad limfocytów w wyniku wiązania z CD52 niemodulującym antygenem o wysokim stopniu ekspresji, znajdującym się na powierzchni zasadniczo wszystkich limfocytów typu B i T, jak również na monocytach, tymocytach i makrofagach. Przeciwciało pośredniczy w rozpadzie limfocytów w wyniku aktywacji układu dopełniacza i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Stwierdzono występowanie tego antygenu w niewielkim odsetku (< 5%) na powierzchni granulocytów, ale nie występuje on ani na erytrocytach ani na płytkach krwi. Wydaje się, że alemtuzumab nie powoduje uszkodzenia krwiotwórczych komórek macierzystych, ani komórek prekursorowych.

*Pacjenci wcześniej nieleczeni z B-CLL*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu MabCampath oceniane były w otwartym, randomizowanym, badaniu porównawczym fazy 3 prowadzonym z udziałem pacjentów w terapii pierwszego rzutu (wcześniej nieleczeni) wymagających leczenia, chorych na B-CLL ze współczynnikiem stawowym Ritchiego I-IV (Badanie 4). Wykazano przewagę produktu MabCampath nad chlorambucylem na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) (patrz rys. 1).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Rysunek 1: Czas przeżycia wolny od progresji w badaniu w terapii pierwszego rzutu (w leczonych grupach)*




Cele drugorzędowe obejmowały odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response* -CR) i odsetek ogólnej odpowiedzi (ang. *overall response*) (całkowitej-CR lub częściowej odpowiedzi - PR) według kryteriów 1996 NCIWG, czas trwania odpowiedzi, czas do leczenia alternatywnego i bezpieczeństwa stosowania dwóch rodzajów leczenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Podsumowanie wyników leczenia grupy pacjentów w terapii pierwszego rzutu*

| | **Niezależne badanie wskaźnika i czasu trwania odpowiedzi** | | |
|---|---|---|---|
| | **MabCampath n=149** | **Chlorambucyl n=148** | **Wartość P** |
| **Mediana wieku (lata)** | 59 | 60 | Nie dotyczy |
| **III/IV stopień zaawansowania wg Rai** | 33,6% | 33,1% | Nie dotyczy |
| **Odsetek ogólnej odpowiedzi** | 83,2% | 55,4% | <0,0001* |
| **Odpowiedź całkowita** | 24,2% | 2,0% | <0,0001* |
| **Negatywny MRD ****** | 7,4% | 0,0% | 0,0008* |
| **Odpowiedź częściowa** | 59,1% | 53,4% | Nie dotyczy |
| **Czas trwania odpowiedzi**, CR lub PR (miesiące) Mediana wg. K-M (95% przedział ufności)** | N=124<br>16,2<br>(11,5, 23,0) | N=82<br>12,7<br>(10,2, 14,3) | Nie dotyczy |
| **Czas do terapii alternatywnej (miesiące) Mediana wg. K-M (95% przedział ufności)** | 23,3<br>(20,7, 31,0) | 14,7<br>(12,6, 16,8) | 0,0001*** |

*Test chi-kwadrat Pearsona lub test dokładny
** Czas trwania najlepszej odpowiedzi
***stratyfikowany test log-rank według grupy Rai (stopień I-II vs stopień III-IV)
**** według 4-kolorowego przepływu

*Analiza cytogenetyczna u pacjentów wcześniej nieleczonych z B-CLL:*

Uznano rosnące znaczenie prognostyczne informacji o profilu cytogenetycznym w B-CLL pozwalającym przewidzieć odpowiedź na pewne terapie. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów (n=282), dla których określono podstawowy profil cytogenetyczny (FISH) w badaniu 4, aberracje chromosomowe wykryto u 82%, a kariotyp prawidłowy wykryto u 18%. Aberracje chromosomowe zostały sklasyfikowane według modelu hierarchicznego Döhner'a. W grupie wcześniej nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali produkt MabCampath lub chlorambucyl, było 21 pacjentów z delecją 17 p , 54 pacjentów z delecją 11 q, 34 pacjentów z trisomią 12, 51 pacjentów z prawidłowym kariotypem i 67 pacjentów z pojedynczą 13 q delecją.

Odsetek ogólnej odpowiedzi (ang. ORR) był wyższy u pacjentów z delecją 11 q ( 87% v 29%; p < 0,0001) lub pojedynczą delecją 13 q (91% v 62%; p=0,0087) leczonych produktem MabCampath niż chlorambucylem. U pacjentów z delecją 17 p leczonych produktem MabCampath zaobserwowano trend w kierunku poprawy ORR (64% v 20%; p=0,0805). Odsetek całkowitych remisji był również większy u pacjentów z pojedynczą delecją 13 q leczonych produktem MabCampath (27% v 0%; p=0,0009). Średni czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) był dłuższy u pacjentów z pojedynczą delecją 13 q leczonych produktem MabCampath (24,4 v 13,0 miesięcy; p=0,0170 stratyfikowane według stopnia zaawansowania w klasyfikacji Rai). U pacjentów z delecją 17 p, trisomią 12 i prawidłowym kariotypem zaobserwowano tendencję do poprawy PFS, która nie była znacząca z powodu małej liczebności grupy.

*Ocena CMV metodą PCR:*

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu, którym objęto wcześniej nieleczonych pacjentów (badanie 4), pacjenci w grupie otrzymującej produkt MabCampath byli, co tydzień badani w kierunku CMV testem PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) w czasie leczenia i co 2 tygodnie w ciągu 2 pierwszych miesięcy po zakończeniu leczenia. W tym badaniu, dodatni tylko dla CMV wynik PCR bez objawów choroby odnotowano u 77/147 (52,4%) pacjentów leczonych produktem MabCampath; objawowe zakażenie CMV notowano rzadziej u 23/147 pacjentów leczonych produktem MabCampath

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

(16%). W grupie otrzymującej produkt MabCampath 36/77 (46,8%) pacjentów bez objawów choroby z pozytywnym PCR dla CMV otrzymało terapię przeciwwirusową i 47/77 (61%) pacjentów przerwało leczenie produktem MabCampath. Obecność bezobjawowego zakażenia z dodatnim wynikiem PCR dla CMV lub objawowego z dodatnim wynikiem PCR dla CMV podczas leczenia produktem MabCampath nie miało dającego się zmierzyć wpływu na przeżycie wolne od progresji (PFS).

*Wcześniej leczeni pacjenci z B-CLL:*

Skuteczność produktu MabCampath określono na podstawie odsetka ogólnej odpowiedzi organizmu i odsetka przeżycia. Dane uzyskane z 3 niekontrolowanych badań nad białaczką limfocytową typu B-komórkowego zostały streszczone w poniższej tabeli:

| **Parametry skuteczności** | **Badanie 1** | **Badanie 2** | **Badanie 3** |
|---|---|---|---|
| Liczba pacjentów | 93 | 32 | 24 |
| Grupa badana | Pacjenci z B-CLL po leczeniu lekami alkilującymi, u których nie uzyskano poprawy po fludarabinie | Pacjenci z B-CLL, u których nie uzyskano odpowiedzi, lub u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu konwecjonalną chemioterapią | Pacjenci z B-CLL (oraz PLL), u których nie uzyskano odpowiedzi lub, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu fludarabiną |
| Mediana wieku (lata) | 66 | 57 | 62 |
| Charakterystyka choroby (%)<br>Stadium III/IV wg Rai<br>Objawy typu B | <br>76<br>42 | <br>72<br>31 | <br>71<br>21 |
| Wcześniejsze leczenie (%):<br>Leki alkilujące<br>Fludarabina | <br>100<br>100 | <br>100<br>34 | <br>92<br>100 |
| Liczba wcześniejszych terapii (zakres) | 3 (2-7) | 3 (1-10) | 3 (1-8) |
| Dawka inicjująca leczenie | Stopniowe zwiększanie dawki od 3 do 10 do 30 mg | Stopniowe zwiększanie dawki od 10 do 30 mg | Stopniowe zwiększanie dawki od 10 do 30 mg |
| Dawka kończąca leczenie | 30 mg dożylnie 3 x w tygodniu | 30 mg dożylnie 3 x w tygodniu | 30 mg dożylnie 3 x w tygodniu |
| Odsetek ogólnej odpowiedzi (%)<br>(95% przedział ufności)<br>Całkowita odpowiedź<br>Częściowa odpowiedź | 33<br>(23-43)<br>2<br>31 | 21<br>(8-33)<br>0<br>21 | 29<br>(11-47)<br>0<br>29 |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)<br>(95% przedział ufności) | 7<br>(5-8) | 7<br>(5-23) | 11<br>(6-19) |
| Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (miesiące)<br>(95% przedział ufności) | 2<br>(1-2) | 4<br>(1-5) | 4<br>(2-4) |
| Przeżycie wolne od progresji (miesiące)<br>(95% przedział ufności) | 4<br>(3-5) | 5<br>(3-7) | 7<br>(3-9) |
| Przeżycie (miesiące):<br>(95% przedział ufności)<br>Wszyscy pacjenci<br>Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź | <br><br>16 (12-22)<br>33 (26-NO) | <br><br>26 (12-44)<br>44 (28-NO) | <br><br>28 (7-33)<br>36 (19-NO) |

NO = nie osiągnięto

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę określono w badaniu z udziałem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B nieleczonych uprzednio produktem MabCampath, u których wcześniejsze leczenie analogami puryn okazało się nieskuteczne. Produkt MabCampath podawano w postaci trwającej 2 godziny infuzji dożylnej, przestrzegając zalecanego schematu dawkowania, rozpoczynając od 3 mg i zwiększając dawkę do 30 mg, 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni. Farmakokinetyka produktu MabCampath była zgodna z modelem dwukompartmentowym i wykazała nieliniową kinetykę eliminacji. Po ostatniej dawce 30 mg, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 0,15 l/kg (zakres: 0,1-0,4 l/kg), wskazując na dystrybucję przede wszystkim w płynie zewnątrzkomórkowym i osoczu. Klirens układowy zmniejszał się podczas powtarzanych dawek z powodu obniżonego klirensu za pośrednictwem receptora (np. zanik receptorów CD52 na obwodzie). Wraz z powtarzaniem dawkowania i następującą kumulacją stężenia w osoczu, poziom eliminacji osiągał kinetykę zerowego rzędu. Okres półtrwania wynosił 8 godzin (zakres: 2-32 godzin) po pierwszej dawce 30 mg i trwał 6 dni (zakres: 1-14 dni) po ostatniej dawce 30 mg. Stężenie w stanie stacjonarnym było osiągane po około 6 tygodniach dawkowania. Nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce między kobietami, a mężczyznami ani w zależności od wieku.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczną ocenę alemtuzumabu ograniczono do badań na małpach cynomolgus, z uwagi na brak ekspresji antygenu CD52 u innych gatunków niż naczelne.

Najczęściej występującym u tego gatunku zwierząt skutkiem zależnym od podawania była limfocytopenia. W porównaniu z pojedynczą dawką, po podaniu dawki wielokrotnej obserwowano niewielkie kumulowanie się działania zmniejszającego liczbę limfocytów. Zmniejszenie liczby limfocytów szybko przemijało po zaprzestaniu dawkowania. Przemijającą neutropenię obserwowano po codziennym stosowaniu produktu dożylnie lub podskórnie przez 30 dni, ale nie występowała ona po pojedynczych dawkach lub po codziennym podawaniu produktu przez 14 dni. Wyniki badań histopatologicznych szpiku kostnego nie wykazały szczególnych zmian związanych z podawaniem produktu. Pojedyncze dawki dożylne 10 i 30 mg/kg powodowały umiarkowane lub ciężkie, zależne od dawki, niedociśnienie z towarzyszącą niewielką tachykardią.

Wiązanie Fab MabCampath obserwowano w tkankach limfoidalnych oraz w układzie fagocytów jednojądrzastych. Istotne wiązanie Fab obserwowano również w męskich drogach rozrodczych (najądrzu, nasieniu, pęcherzyku nasiennym) oraz w skórze.

Powyższe badania toksyczności nie dostarczają innych istotnych informacji, mających znaczenie dla klinicznego stosowania produktu.

Nie prowadzono ani krótko- ani długoterminowych badań na zwierzętach w celu oszacowania potencjalnego działania rakotwórczego i mutagennego produktu MabCampath.

# 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodowy wersenian
Polisorbat 80
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Sodu chlorek
Sodu wodorofosforan
Woda do wstrzykiwań

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

Niezgodności z innymi produktami nie są znane. Jednakże, nie należy dodawać innych produktów ani też podawać ich jednocześnie przez tę samą linię dożylną z infuzją produktu MabCampath.

## 6.3 Okres trwałości

*Ampułka nieotwarta:* 3 lata.

*Sporządzony roztwór:* produkt MabCampath nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych konserwantów. Produkt należy podać w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu. Roztwór można przechowywać w temperaturze 15°C–30°C lub w lodówce. Można to zrobić tylko wówczas, gdy przygotowanie produktu odbywa się w ściśle aseptycznych warunkach oraz chroni się roztwór przed światłem.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z bezbarwnego szkła typu I zawierająca 3 ml koncentratu.
Rozmiar opakowania: 3 ampułki w tekturowym pudełku.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Przed zastosowaniem należy sprawdzić zawartość ampułki, czy nie są widoczne jakiekolwiek cząsteczki lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia produktu. W przypadku stwierdzenia obecności cząsteczek albo zmiany zabarwienia produktu nie wolno go stosować.

Produkt MabCampath nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych konserwantów, dlatego zaleca się, aby sporządzenie produktu MabCampath do infuzji dożylnej odbywało się w warunkach aseptycznych a przygotowany roztwór do infuzji został zużyty w ciągu 8 godzin od sporządzenia i odpowiednio przechowywany w celu ochrony przed światłem. Wymaganą objętość koncentratu z ampułki należy dodać, poprzez sterylny bezwłóknowy filtr o średnicy porów 5 µm i niskim stopniu wiązania białka, do 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy (5%) do infuzji. Pojemnik z roztworem należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania roztworu. W związku z tym, że produkt nie zawiera przeciwbakteryjnych konserwantów, należy zwrócić szczególną uwagę na jałowe przygotowanie roztworu.

Do sporządzonego roztworu produktu MabCampath nie należy dodawać innych produktów, ani też podawać ich równocześnie przez tę samą linię dożylną (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w czasie sporządzania i stosowania roztworu produktu MabCampath. Aby uniknąć narażenia w przypadku pęknięcia ampułki lub przypadkowego rozlania jej zawartości, zaleca się stosowanie rękawic lateksowych oraz okularów ochronnych. Kobietom w ciąży lub planującym zajście w ciążę nie wolno mieć kontaktu z produktem MabCampath.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Należy przestrzegać procedur dotyczących właściwego obchodzenia się z produktem oraz pozbywania się pozostałości produktu. Rozlany lub niezużyty produkt należy usunąć poprzez całkowite spalenie.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandia

## 8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/193/001

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06/07/2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/07/2011

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabCampath 30 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden ml zawiera 30 mg alemtuzumabu
Każda fiolka zawiera 30 mg alemtuzumabu

Alemtuzumab jest uzyskanym metodą inżynierii genetycznej humanizowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa, skierowanym przeciwko glikoproteinie (CD52) o masie 21-28 kD, znajdującym się na powierzchni limfocytów. Przeciwciało wytwarzane jest w komórkach ssaków (jajnika chomika chińskiego), hodowanych w postaci zawiesiny w pożywce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.
Koncentrat bezbarwny lub barwy lekko żółtej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

MabCampath jest wskazany do stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (ang. *B-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia* – B-CLL), u których skojarzona chemioterapia zawierająca fludarabinę nie jest właściwa.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

MabCampath należy stosować pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w prowadzeniu leczenia przeciwnowotworowego.

Dawkowanie

W pierwszym tygodniu leczenia produkt MabCampath należy podawać zwiększając kolejne dawki – w pierwszej dobie 3 mg, w drugiej 10 mg, a w trzeciej 30 mg, jeśli każda poprzednia dawka była dobrze tolerowana. Następnie, zaleca się podawanie dawki 30 mg/dobę trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, maksymalnie przez 12 tygodni.

U większości pacjentów w ciągu 3-7 dni można osiągnąć dawkę do 30 mg/dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki 3 mg/dobę lub 10 mg/dobę wystąpią ostre, umiarkowane do nasilonych działania niepożądane takie jak niedociśnienie, sztywność mięśni, gorączka, zadyszka, dreszcze, wysypka i skurcz oskrzeli (niektóre z nich mogą być następstwem uwolnienia cytokin), podaną dawkę należy powtarzać aż do uzyskania dobrej tolerancji produktu. Dopiero wówczas można zwiększyć dawkę produktu (patrz punkt 4.4).

Mediana okresu trwania leczenia wynosiła 11,7 tygodni u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz 9,0 tygodni u wcześniej leczonych pacjentów.

Po uzyskaniu pełnej odpowiedzi na leczenie (spełnienie wszystkich laboratoryjnych i klinicznych kryteriów), produkt MabCampath należy odstawić a stan pacjenta kontrolować. Gdy stan pacjenta poprawia się (tzn. uzyskano częściową odpowiedź lub choroba ustabilizowała się) i przez 4 tygodnie

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

lub dłużej osiągane jest plateau bez dalszej poprawy, produkt MabCampath należy odstawić a stan pacjenta kontrolować. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzonej progresji choroby.

Podawanie z innymi produktami leczniczymi

Premedykacja

W okresie zwiększania dawki oraz później, jeżeli jest uzasadnione klinicznie, 30–60 minut przed każdą infuzją produktu MabCampath, pacjentów należy premedykować doustnymi lub dożylnymi steroidami oraz odpowiednimi lekami przeciwhistaminowymi i przeciwbólowymi (patrz punkt 4.4).

Profilaktyka antybiotykowa

W czasie leczenia jak i po jego zakończeniu wszystkim pacjentom należy rutynowo podawać antybiotyki i środki przeciwwirusowe (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawkowania

Biorąc pod uwagę mechanizm działania produktu MabCampath nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku ciężkiej limfopenii.

W przypadku ciężkiego zakażenia lub ciężkiego działania toksycznego na układ krwiotwórczy, stosowanie produktu MabCampath należy przerwać do czasu ustąpienia objawów. Zaleca się przerwanie podawania produktu MabCampath u pacjentów, u których liczba płytek krwi zmniejsza się do wartości < 25 000/µl lub, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count* - ANC) zmniejsza się do wartości < 250/µl. Produkt MabCampath można zastosować ponownie po ustąpieniu zakażenia lub objawów toksyczności. Należy na stałe przerwać podawanie produktu MabCampath, jeśli wystąpi niedokrwistość autoimmunologiczna lub małopłytkowość autoimmunologiczna. Poniższa tabela przedstawia zalecany sposób modyfikacji dawki produktu po wystąpieniu działania toksycznego na układ krwiotwórczy:

| **Wartości hematologiczne** | **Modyfikacja dawki*** |
|---|---|
| ANC < 250/µl i (lub) liczba płytek krwi ≤ 25 000/µl | |
| Za pierwszym razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Gdy wartość ANC ≥ 500/µl i liczba płytek ≥ 50 000/µl, można wznowić leczenie produktem MabCampath 30 mg na dawkę |
| Za drugim razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Gdy wartość ANC ≥ 500/µl i liczba płytek ≥ 50 000/µl, można wznowić leczenie produktem MabCampath 10 mg na dawkę |
| Za trzecim razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath |
| Jeśli wystąpi zmniejszenie liczby płytek krwi i (lub) ANC do ≤ 50% wartości wyjściowej u pacjentów rozpoczynających leczenie z wartością wyjściową ANC wynoszącą ≤ 250/µl i (lub) wartością wyjściową liczby płytek krwi wynoszącą 25 000/µl | |
| Za pierwszym razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Jeśli wartości hematologiczne powrócą do wyjściowych, można wznowić leczenie produktem MabCampath 30 mg na dawkę |
| Za drugim razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath. Jeśli wartości hematologiczne powrócą do wyjściowych, można wznowić leczenie produktem MabCampath 10 mg na dawkę |
| Za trzecim razem | Wstrzymać leczenie produktem MabCampath |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Jeśli opóźnienie terapii trwa dłużej niż 7 dni, należy wznowić leczenie produktem MabCampath od ponownego zwiększania dawki, od dawki 3 mg przez 10 mg, do 30 mg, w zależności od tolerancji.

Pacjenci wymagający szczególnej uwagi

*Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Zalecenia jak podano powyżej dla osób dorosłych. Stan pacjentów należy starannie kontrolować (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Nie prowadzono badań.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego MabCampath u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Roztwór leku MabCampath musi być sporządzony zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 6.6. Każdą dawkę należy podawać w infuzji dożylnej, trwającej około 2 godziny.

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na alemtuzumab, białka mysie lub na którykolwiek ze składników produktu.
- Czynne zakażenia ogólnoustrojowe.
- HIV.
- Czynne inne nowotwory.
- Ciąża.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poważne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas zwiększania dawki początkowej, a niektóre z nich mogą spowodowane uwalnianiem cytokin, obejmują: niedociśnienie tętnicze, dreszcze/sztywność mięśni, gorączkę, zadyszkę i wysypkę. Dodatkowe reakcje to: nudności, pokrzywka, wymioty, zmęczenie, duszność, ból głowy, świąd, biegunka i skurcz oskrzeli. U wcześniej nieleczonych pacjentów leczonych produktem MabCampath jak i u pacjentów leczonych wcześniej częstość występowania reakcji związanych z infuzją, była największa w pierwszym tygodniu leczenia i zmniejszała się w drugim lub trzecim tygodniu leczeniu.
Jeżeli są to działania umiarkowane do poważnych, przed każdym zwiększeniem dawki należy podawać nadal taką samą dawkę, stosując odpowiednią premedykację, aż do uzyskania dobrej tolerancji dawki zanim przejdzie się na wyższy poziom dawkowania. Jeżeli przerwa w leczeniu wynosiła dłużej niż 7 dni,
w przypadku ponownego podania produktu MabCampath należy stopniowo zwiększać dawkę.

U pacjentów, którym podawano produkt MabCampath występowało przemijające niedociśnienie. Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dławicą piersiową i (lub) u pacjentów przyjmujących leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu. W tej grupie pacjentów, zaobserwowano zawał mięśnia sercowego i zatrzymanie akcji serca związane z infuzją produktu MabCampath.

U pacjentów leczonych w przeszłości produktami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym należy rozważyć dokonanie oceny i prowadzenie stałego monitorowania czynności serca (tj. echokardiografia, częstość akcji serca i masa ciała).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zaleca się premedykację doustnymi lub dożylnymi steroidami 30-60 minut przed podaniem każdej dawki produktu MabCampath w okresie początkowego zwiększania dawki, jak również w przypadkach, w których są wskazania kliniczne. Można zaprzestać podawania steroidów po osiągnięciu największej dawki produktu. Dodatkowo można podać doustny produkt przeciwhistaminowy, np. 50 mg difenhydraminy i przeciwbólowy, np. 500 mg paracetamolu. W przypadku, utrzymania się poważnej reakcji związanej z infuzją, można wydłużyć czas przeprowadzenia infuzji do 8 godzin licząc od momentu sporządzenia roztworu do infuzji.

Oczekiwanym farmakologicznym działaniem produktu MabCampath jest znaczne zmniejszenie liczby limfocytów, które musi wystąpić i może być długotrwałe. Liczba limfocytów CD4 i CD8 zaczyna zwiększać się od 8-12 tygodnia leczenia i może powrócić do wartości sprzed leczenia w okresie kilku miesięcy po odstawieniu leczenia. U pacjentów otrzymujących produkt MabCampath po raz pierwszy, powrót liczby CD4+ do ≥ 200 komórek/ µl nastąpił 6 miesięcy po leczeniu, jednak w 2 miesiące po leczeniu średnia liczba wynosiła 183 komórek/µl. U pacjentów leczonych wcześniej, otrzymujących produkt MabCampath, średni czas, po jakim osiągana jest liczba 200 komórek/µl wynosi 2 miesiące licząc od ostatniej infuzji produktu MabCampath, ale osiągnięcie wartości sprzed leczenia może trwać 12 miesięcy lub dłużej. Dlatego prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń oportunistycznych może być większe. W trakcie leczenia oraz co najmniej 2 miesiące po jego zakończeniu zdecydowanie zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwko zakażeniom, np. 1 tabletkę produktu trimetoprim/sulfametoksazol 2 razy na dobę, 3 razy w tygodniu lub inny rodzaj profilaktyki zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jiroveci* (PCP) oraz skuteczny doustny środek przeciwko opryszczce, jak np. famcyklowir w dawce 250 mg 2 razy na dobę, przez co najmniej 2 miesiące lub dopóki nie uzyska się limfocytów CD4+ w liczbie 200 komórek/µl lub większej.

Może istnieć zwiększone ryzyko powikłań zakażeń spowodowane leczeniem wieloma chemioterapeutykami lub lekami biologicznymi.

Z powodu potencjalnego wystąpienia potransfuzyjnej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (TAGVHD, ang. *Transfussion Associated Graft Versus Host Disease*) zaleca się, aby pacjenci leczeni produktem MabCampath, otrzymywali produkty krwiopochodne, które są napromieniane.

Bezobjawowa, stwierdzona w badaniach laboratoryjnych wiremia cytomegalowirusem (CMV) nie musi być koniecznie uznana za poważną infekcję wymagającą przerwania leczenia. W przypadku objawowej infekcji CMV, w trakcie leczenia produktem MabCampath i przynajmniej przez 2 miesiące po jej zakończeniu należy prowadzić stałą obserwację kliniczną.

Najczęściej po 5-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia obserwowano przemijającą neutropenię stopnia 3. lub 4. U większości pacjentów przemijająca trombocytopenia stopnia 3. lub 4. występuje najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, a następnie zaczyna powracać do wartości prawidłowych. W związku z tym, u pacjentów wskazane jest kontrolowanie parametrów hematologicznych u pacjentów. Jeśli nasila się poważne toksyczne działanie produktu MabCampath na układ krwiotwórczy, stosowanie produktu należy przerwać do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można wznowić po ustąpieniu działania toksycznego na układ krwiotwórczy (patrz punkt 4.2). Podawanie produktu MabCampath należy przerwać i nie ponawiać, jeśli wystąpi niedokrwistość autoimmunologiczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość.

W trakcie leczenia produktem MabCampath należy wykonywać badania krwi z rozmazem oraz oznaczanie liczby płytek krwi w regularnych odstępach czasu, częściej u pacjentów z rozwijającą się cytopenią.

Regularne i systematyczne kontrolowanie ekspresji CD52 nie jest elementem rutynowej praktyki klinicznej. Potwierdzenie ekspresji CD52 może być zasadne, jeśli bierze się pod uwagę możliwość powtórzenia leczenia. U wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących produkt MabCampath nie zaobserwowano utraty ekspresji CD52 w czasie progresji choroby lub zgonu.

U pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne lub reakcje nadwrażliwości na produkt MabCampath oraz na mysie lub chimeryczne przeciwciała monoklonalne.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W przypadku wystąpienia reakcji podczas podawania leku konieczne jest przygotowanie produktów leczniczych służących do leczenia reakcji nadwrażliwości oraz gotowość do leczenia stanów nagłych (patrz punkt 4.2).

Mężczyźni oraz kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia produktem MabCampath oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Nie prowadzono badań, w których oceniano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów i toksycznością produktu MabCampath. Zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) tolerancja leczenia cytotoksycznego jest mniejsza niż u pacjentów młodszych. Ponieważ białaczka limfocytowa występuje najczęściej u osób starszych, pacjenci ci powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarza (patrz punkt 4.2). W badaniach z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych nie zaobserwowano znaczących różnic w bezpieczeństwie i skuteczności związanych z wiekiem; jednak wielkości baz danych są ograniczone.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu MabCampath z innymi lekami, nie są, więc znane istotne klinicznie interakcje produktu z innymi lekami. Nie oczekuje się interakcji typu lek-lek zależnej od P450, ponieważ produkt MabCampath jest rekombinowanym, humanizowanym białkiem. Jednakże zaleca się, aby nie podawać produktu MabCampath w ciągu 3 tygodni po stosowaniu innych chemioterapeutyków.

Chociaż nie prowadzono badań w tym kierunku zaleca się, aby co najmniej przez 12 miesięcy po leczeniu produktem MabCampath pacjenci nie otrzymywali szczepionek zawierających żywe wirusy. Nie badano wpływu produktu na zdolność do wywoływania pierwotnej lub wtórnej odpowiedzi humoralnej na jakąkolwiek szczepionkę.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt MabCampath jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży . Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyskową, produkt MabCampath także może przenikać przez barierę łożyskową i w związku z tym, może potencjalnie zmniejszać liczbę limfocytów typu B i T u płodu. Nie prowadzono badań oceniających wpływ produktu na reprodukcję u zwierząt. Nie wiadomo, czy produkt MabCampath podawany kobietom w ciąży wywołuje uszkodzenia płodu.

Mężczyźni oraz kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia produktem MabCampath oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy produkt MabCampath przenika do mleka ludzkiego. Jeśli zastosowanie leku jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać w czasie leczenia produktem MabCampath i ponawiać, co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Płodność

Nie przeprowadzono dających jednoznaczne wyniki badań oceniających wpływ produktu leczniczego MabCampath na płodność. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy MabCampath wpływa na zdolności rozrodcze (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ donoszono o występowaniu splątania i senności.

## 4.8 Działania niepożądane

Poniższe tabele przedstawiają działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów wg MedDRA (MedDRA SOCs). Częstość ich występowania oparta jest na danych z badania klinicznego. Do opisania poszczególnych reakcji i ich synonimów oraz związanych z nim stanów użyto najbardziej odpowiedniego terminu MedDRA.

Częstości zdefiniowano, jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Ze względu na wielkość badanej populacji; n=147 dla pacjentów wcześniej nieleczonych i n=149 dla wcześniej leczonych pacjentów, informacje na temat zdarzeń występujących z mniejszą częstością nie są dostępne.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego MabCampath są: działania niepożądane związane z infuzją (gorączka, dreszcze, niedociśnienie tętnicze, pokrzywka, nudności, wysypka, tachykardia, duszność), cytopenie (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia, anemia), zakażenia (wiremia CMV, zakażenie CMV, inne zakażenia), objawy dotyczące układu pokarmowego (nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej) i objawy dotyczące układu nerwowego (bezsenność, lęk). Najczęstsze działania niepożądane o ciężkim przebiegu to cytopenie, działania niepożądane związane z infuzją oraz immunosupresja/zakażenia.

*Działania niepożądane u pacjentów wcześniej nieleczonych*

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych z B-CLL oparte są na obserwacjach niepożądanych działań, które wystąpiły podczas badania u 147 pacjentów uczestniczących w randomizowanym, kontrolowanym badaniu produktu MabCampath w monoterapii, podawanego dożylnie w dawce 30 mg trzy razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, włącznie z okresem zwiększenia dawki. U około 97% pacjentów wcześniej nieleczonych wystąpiły działania niepożądane; najczęściej występowały w pierwszym tygodniu leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane, obserwowane podczas leczenia lub w ciągu 30 dni po zakończeniu leczenia produktem MabCampath, są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Bardzo często** | **Często** | **Niezbyt często** |
|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Wiremia cytomegalowirusowa | Zapalenie płuc | Posocznica |
| | Zakażenie cytomegalowirusem | Zapalenie oskrzeli | Bakteriemia gronkowcowa |
| | | Zapalenie gardła | Gruźlica |
| | | Kandydoza jamy ustnej | Odoskrzelowe zapalenie płuc |
| | | | Półpasiec oczny |
| | | | Infekcja paciorkowcem beta hemolizującym |
| | | | Kandydoza |
| | | | Kandydoza genitaliów |
| | | | Zakażenie dróg moczowych |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| | | | Zapalenie pęcherza |
| | | | Grzybica ciała |
| | | | Zapalenie nosogardzieli |
| | | | Nieżyt nosa |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Gorączka neutropeniczna | Agranulocytoza |
| | | Neutropenia | Limfopenia |
| | | Leukopenia | Powiększenie węzłów chłonnych |
| | | Trombocytopenia | Krwawienie z nosa |
| | | Anemia | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcja anafilaktyczna |
| | | | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zmniejszenie masy ciała | Zespół rozpadu guza |
| | | | Hiperglikemia |
| | | | Zmniejszenie białka całkowitego |
| | | | Anoreksja |
| Zaburzenia psychiczne | | Lęk | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Omdlenie | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego |
| | | Zawroty głowy | |
| | | Drżenie | |
| | | Parestezja | |
| | | Niedoczulica | |
| | | Bóle głowy | |
| Zaburzenia oka | | | Zapalenie spojówek |
| Zaburzenia serca | | Sinica | Zatrzymanie akcji serca |
| | | Bradykardia | Zawał mięśnia sercowego |
| | | Tachykardia | Dławica piersiowa |
| | | Częstoskurcz zatokowy | Migotanie przedsionków |
| | | | Nadkomorowe zaburzenie rytmu serca |
| | | | Bradykardia zatokowa |
| | | | Dodatkowe pobudzenia nadkomorowe |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie | Nadciśnienie | Niedociśnienie tętnicze ortostatyczne |
| | | | Uderzenia gorąca |
| | | | Zaczerwienienie |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | Skurcz oskrzeli | Niedotlenienie narządów i tkanek |
| | | Duszność | Wysięk opłucnowy |
| | | | Dysfonia |
| | | | Wyciek wodnisty z nosa |
| Zaburzenia żołądka i | Nudności | Wymioty | Niedrożność jelita |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| jelit | | Bóle jamy brzusznej | Dolegliwości jamy ustnej |
| | | | Dolegliwości żołądkowe |
| | | | Biegunka |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Pokrzywka | Alergiczne zapalenie skóry | Wysypka świądowa |
| | Wysypka | Świąd | Wysypka plamkowa |
| | | Nadmierne pocenie się | Wysypka rumieniowata |
| | | Rumień | Zapalenie skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni | Bóle kości |
| | | Bóle mięśniowo-szkieletowe | Bóle stawów |
| | | Bóle pleców | Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej |
| | | | Skurcze mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Zmniejszone wydzielanie moczu |
| | | | Bolesne oddawanie moczu |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka | Zmęczenie | Zapalenie błon śluzowych |
| | Dreszcze | Osłabienie | Rumień w miejscu podania |
| | | | Miejscowy obrzęk |
| | | | Obrzęk w miejscu infuzji |
| | | | Złe samopoczucie |

Ostre działania niepożądane związane z infuzją obejmują: gorączkę, dreszcze, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zmęczenie, wysypkę, pokrzywkę, duszność, ból głowy, świąd i biegunkę. W większości przypadków nasilenie tych reakcji jest łagodne lub umiarkowane.
Ostre reakcje związane z infuzją pojawiają się zwykle w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie stopniowo ustępują. Reakcje 3. i 4. stopnia związane z infuzją rzadko występują po upływie pierwszego tygodnia leczenia.

*Działania niepożądane u pacjentów wcześniej leczonych*

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w grupie wcześniej leczonych pacjentów z B-CLL oparte są na obserwacjach działań niepożądanych u 149 pacjentów uczestniczących w badaniu produktu MabCampath bez grupy kontrolnej (Badanie 1, 2 i 3). U ponad 80% wcześniej leczonych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane; najczęściej występują jednak w pierwszym tygodniu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Posocznica | Zakażenie cytomegalowirusem | Zakażenia bakteryjne |
| | Zapalenie płuc | Zakażenie *Pneumocystis jiroveci* | Zakażenia wirusowe |
| | Opryszczka | Zapalenie płuc | Grzybicze zapalenie skóry |
| | | Zakażenia grzybicze | Zapalenie krtani |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| | | Kandydoza | Nieżyt nosa |
| | | Półpasiec | Grzybica paznokci |
| | | Ropień | |
| | | Zakażenie dróg moczowych | |
| | | Zapalenie zatok | |
| | | Zapalenie oskrzeli | |
| | | Zakażenie górnych dróg oddechowych | |
| | | Zapalenie gardła | |
| | | Infekcja | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | Pseudochłoniak |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Granulocytopenia | Gorączka neutropeniczna | Aplazja szpiku kostnego |
| | Trombocytopenia | Pancytopenia | Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe |
| | Niedokrwistość | Leukopenia | Niedokrwistość hemolityczna, zmniejszone stężenie haptoglobiny |
| | | Limfopenia | Zaburzenie czynności szpiku kostnego |
| | | Plamica | Krwawienie z nosa |
| | | | Krwawienie z dziąseł |
| | | | Nieprawidłowe wyniki testów hematologicznych |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Reakcje alergiczne |
| | | | Ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Brak łaknienia | Hiponatremia | Hipokaliemia |
| | | Hipokalcemia | Zaostrzenie cukrzycy |
| | | Zmniejszenie masy ciała | |
| | | Odwodnienie | |
| | | Pragnienie | |
| Zaburzenia psychiczne | | Splątanie | Depersonalizacja |
| | | Lęk | Zaburzenia osobowości |
| | | Depresja | Zaburzenia myślenia |
| | | Senność | Impotencja |
| | | Bezsenność | Nerwowość |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Omdlenie |
| | | Zawroty głowy | Zaburzenia chodu |
| | | Drżenie | Dystonia |
| | | Parestezje | Przeczulica |
| | | Niedoczulica | Neuropatia |
| | | Hiperkinezje | Zaburzenia smaku |
| | | Utrata smaku | |
| Zaburzenia oka | | Zapalenie spojówek | Śródgałkowe zapalenie oka |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | Głuchota |
| | | | Szumy uszne |
| Zaburzenia serca | | Kołatanie serca | Zatrzymanie akcji serca |
| | | Tachykardia | Zawał mięśnia sercowego |
| | | | Migotanie przedsionków |
| | | | Częstoskurcz nadkomorowy |
| | | | Arytmia |
| | | | Bradykardia |
| | | | Nieprawidłowy zapis EKG |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie | Nadciśnienie | Niedokrwienie obwodowe |
| | | Skurcz naczyń | |
| | | Uderzenia gorąca | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność | Niedotlenienie | Świst krtaniowy |
| | | Krwioplucie | Uczucie ucisku w gardle |
| | | Skurcz oskrzeli | Naciek płucny |
| | | Kaszel | Wysięk opłucnowy |
| | | | Osłabienie szmerów oddechowych |
| | | | Zaburzenia oddechowe |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Wymioty | Krwawienie z przewodu pokarmowego | Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit |
| | Nudności | Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej | Owrzodzenie języka |
| | Biegunka | Zapalenie jamy ustnej | Zapalenie dziąseł |
| | | Ból w jamie brzusznej | Czkawka |
| | | Niestrawność | Odbijanie się |
| | | Zaparcie | Suchość w ustach |
| | | Wzdęcie | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Nieprawidłowa czynność wątroby | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Świąd | Wykwity pęcherzowe | Wysypka plamkowo-grudkowa |
| | Pokrzywka | Wysypka rumieniowata | Schorzenia skórne |
| | Wysypka | | |

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|---|---|---|---|
| | Nadmierne pocenie się | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle stawów | Bóle nóg |
| | | Bóle mięśni | Wzmożone napięcie mięśniowe |
| | | Bóle kości | |
| | | Bóle pleców | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | Krwiomocz |
| | | | Nietrzymanie moczu |
| | | | Zmniejszenie odpływu moczu |
| | | | Wielomocz |
| | | | Nieprawidłowa czynność nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Dreszcze | Ból w klatce piersiowej | Obrzęk płuc |
| | Gorączka | Objawy grypopodobne | Obrzęki obwodowe |
| | Zmęczenie | Zapalenie śluzówki | Obrzęk wokół oczu |
| | | Obrzęk ust | Owrzodzenie śluzówki |
| | | Obrzęk | Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia |
| | | Osłabienie | Zapalenie skóry w miejscu wstrzyknięcia |
| | | Złe samopoczucie | Ból w miejscu wstrzyknięcia |
| | | Uczucie zmiany temperatury | |
| | | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia | |
| | | Ból | |

*Działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu*

Reakcje związane z infuzją: Poważne, niekiedy prowadzące do zgonu reakcje obejmowały: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, omdlenie, nacieki płucne, ostry zespół zaburzeń oddechowych (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*) zatrzymanie oddechu, zawał mięśnia sercowego, arytmię, ostrą niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca. Ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości, obejmujące wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy, były zgłaszane rzadko po podaniu produktu MabCampath. Działania te można złagodzić lub można ich uniknąć, jeśli zastosuje się premedykację i stopniowe zwiększanie dawki (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: kontrole, przeprowadzone po wprowadzeniu produktu na rynek, wykazały inne poważne, a niekiedy kończące się zgonem zakażenia wirusowe (np. zakażenie adenowirusem, wirusem paragrypy, wirusem zapalenia wątroby typu B, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), zakażenia bakteryjne (gruźlica, atypowa mykobakterioza, nokardioza), zakażenia pierwotniakowe (np. toksoplazma gondii) i zakażenia grzybicze (np. mukormykozy węchomózgowia), obejmujące zakażenia spowodowane reaktywacją zakażeń utajonych. Wydaje się, że profilaktyka skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażeń powodowanych przez PCP i wirusa półpaśca (patrz punkt 4.4).

Rzadko obserwowano chorobę limfoproliferacyjną, w niektórych przypadkach prowadzącą do zgonu, związaną z zakażeniem EBV.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: donoszono o występowaniu ciężkich krwawień.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zaburzenia układu immunologicznego: poważne, a czasami prowadzące do zgonu zdarzenia obejmowały: niedokrwistość hemolityczną autoimmunizacyjną, autoimmunizacyjną małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczną, zespół Guillain Barré i jego postać przewlekłą, przewlekła zapalną i demielinizacyjną neuropatię wielokorzeniową.
Często odnotowywano także dodatni wynik testu Coombsa. Obserwowano także prowadzącą do zgonu potransfuzyjną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odnotowano zespół rozpadu guza zakończony zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego: u pacjentów z małopłytkowością wystąpił krwotok śródczaszkowy zakończony zgonem.

Zaburzenia serca: donoszono o wystąpieniu zastoinowej niewydolności serca, kardiomiopatii i zmniejszeniu frakcji wyrzutowej u pacjentów leczonych wcześniej lekami o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym.

### 4.9 Przedawkowanie

Pacjentom wielokrotnie podawano pojedyncze dawki do 240 mg produktu MabCampath. W tej grupie pacjentów częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4., takich jak: gorączka, niedociśnienie tętnicze i niedokrwistość może być większa. Nie ma swoistej odtrutki dla produktu MabCampath. Leczenie polega na odstawieniu produktu MabCampath i zastosowaniu leczenia wspomagającego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC04.

Alemtuzumab jest uzyskanym metodą inżynierii genetycznej humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa, swoistym w stosunku do znajdującej się na powierzchni limfocytów glikoproteiny (CD52) o masie 21-28kD, która ulega ekspresji przede wszystkim na prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytach typu B i T krwi obwodowej. Alemtuzumab wytworzono poprzez wstawienie do cząsteczki ludzkiej immunoglobuliny IgG1 sześciu, warunkujących komplementarność, regionów szczurzego przeciwciała monoklonalnego IgG2a.

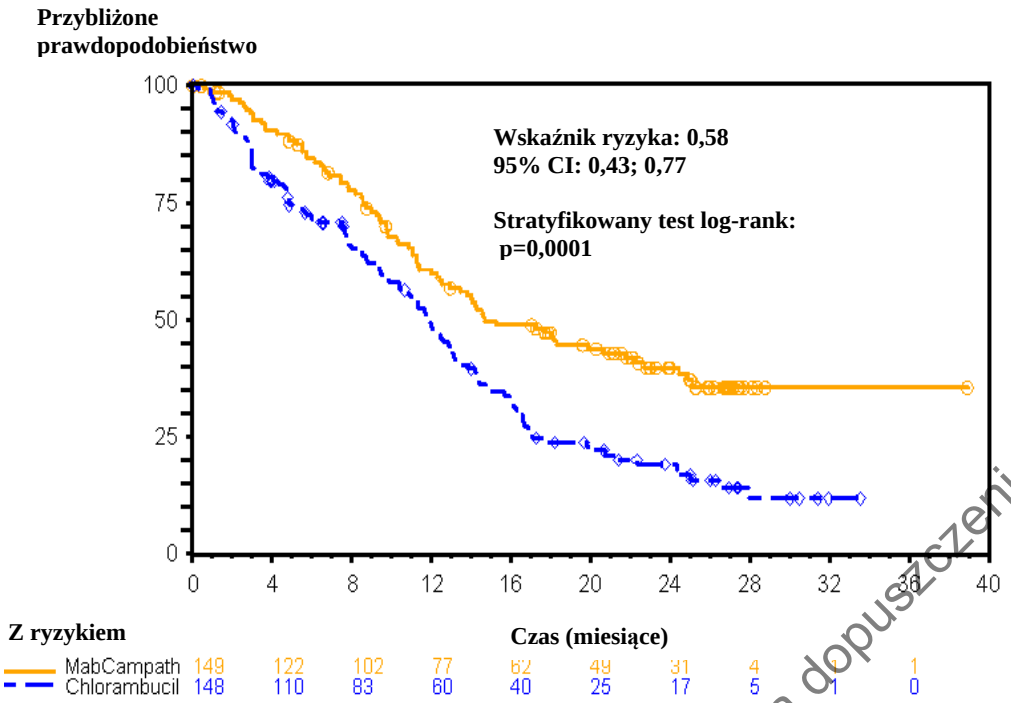
Alemtuzumab powoduje rozpad limfocytów w wyniku wiązania z CD52 niemodulującym antygenem o wysokim stopniu ekspresji, znajdującym się na powierzchni zasadniczo wszystkich limfocytów typu B i T, jak również na monocytach, tymocytach i makrofagach. Przeciwciało pośredniczy w rozpadzie limfocytów w wyniku aktywacji układu dopełniacza i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Stwierdzono występowanie tego antygenu w niewielkim odsetku (< 5%) na powierzchni granulocytów, ale nie występuje on ani na erytrocytach ani na płytkach krwi. Wydaje się, że alemtuzumab nie powoduje uszkodzenia krwiotwórczych komórek macierzystych, ani komórek prekursorowych.

*Pacjenci wcześniej nieleczeni z B-CLL*

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu MabCampath oceniane były w otwartym, randomizowanym, badaniu porównawczym fazy 3 prowadzonym z udziałem pacjentów w terapii pierwszego rzutu (wcześniej nieleczeni) wymagających leczenia, chorych na B-CLL ze współczynnikiem stawowym Ritchiego I-IV
(Badanie 4). Wykazano przewagę produktu MabCampath nad chlorambucylem na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) (patrz rys. 1).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Rysunek 1: Czas przeżycia wolny od progresji w badaniu w terapii pierwszego rzutu (w leczonych grup)*




Cele drugorzędowe obejmowały odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response* -CR) i odsetek ogólnej odpowiedzi (ang. *overall response*) (całkowitej-CR lub częściowej odpowiedzi - PR) według kryteriów 1996 NCIWG, czas trwania odpowiedzi, czas do leczenia alternatywnego i bezpieczeństwa stosowania dwóch rodzajów leczenia.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

*Podsumowanie wyników leczenia grupy pacjentów w terapii pierwszego rzutu*

| | **Niezależne badanie wskaźnika i czasu trwania odpowiedzi** | | |
|---|---|---|---|
| | **MabCampath n=149** | **Chlorambucyl n=148** | **Wartość P** |
| **Mediana wieku (lata)** | 59 | 60 | Nie dotyczy |
| **III/IV stopień zaawansowania wg. Rai** | 33,6% | 33,1% | Nie dotyczy |
| **Odsetek ogólnej odpowiedzi** | 83,2% | 55,4% | <0,0001* |
| **Odpowiedź całkowita** | 24,2% | 2,0% | <0,0001* |
| **Negatywny MRD ****** | 7,4% | 0,0% | 0,0008* |
| **Odpowiedź częściowa** | 59,1% | 53,4% | Nie dotyczy |
| **Czas trwania odpowiedzi**, CR lub PR (miesiące) Mediana wg K-M (95% przedział ufności)** | N=124<br>16,2<br>(11,5, 23,0) | N=82<br>12,7<br>(10,2, 14,3) | Nie dotyczy |
| **Czas do terapii alternatywnej (miesiące) Mediana wg K-M (95% przedział ufności)** | 23,3<br>(20,7, 31,0) | 14,7<br>(12,6, 16,8) | 0,0001*** |

*Test chi-kwadrat Pearsona lub test dokładny
** Czas trwania najlepszej odpowiedzi
*** stratyfikowany test log-rank według grupy Rai (stopień I-II vs stopień III-IV)
**** według 4-kolorowego przepływu

*Analiza cytogenetyczna u pacjentów wcześniej nieleczonych z B-CLL:*

Uznano rosnące znaczenie prognostyczne informacji o profilu cytogenetycznym w B-CLL pozwalającym przewidzieć odpowiedź na pewne terapie. Wśród pacjentów wcześniej nieleczonych (n=282), dla których określono podstawowy profil cytogenetyczny (FISH) w badaniu 4, aberracje chromosomowe wykryto u 82%, a kariotyp prawidłowy wykryto u 18%. Aberracje chromosomowe zostały sklasyfikowane według modelu hierarchicznego Döhner'a. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy otrzymywali produkt MabCampath lub chlorambucyl było 21 pacjentów z delecją 17 p , 54 pacjentów z delecją 11 q, 34 pacjentów z trisomią 12, 51 pacjentów z prawidłowym kariotypem i 67 pacjentów z pojedynczą 13 q delecją.

Odsetek ogólnej odpowiedzi (ang. ORR) był wyższy u pacjentów z delecją 11 q ( 87% v 29%; p< 0,0001) lub pojedynczą delecją 13 q (91% v 62%; p.) leczonych produktem MabCampath niż chlorambucylem. U pacjentów z delecją 17 p leczonych produktem MabCampath zaobserwowano trend w kierunku poprawy ORR (64% v 20%; p=0,0805). Odsetek całkowitych remisji był również większy u pacjentów z pojedynczą delecją 13 q leczonych produktem MabCampath (27% v 0%; p=0,0009). Średni czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) był lepszy u pacjentów z pojedynczą delecją 13 q leczonych produktem MabCampath (24,4 v 13,0 miesięcy; p=0,0170 stratyfikowane według stopnia zaawansowania w klasyfikacji Rai). U pacjentów z delecją 17 p, trisomią 12 i prawidłowym kariotypem zaobserwowano tendencję do poprawy PFS, która nie była znacząca z powodu małej liczebności grupy.

*Ocena CMV metodą PCR:*

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu, którym objęto wcześniej nieleczonych pacjentów (badanie 4), pacjenci w grupie otrzymującej produkt MabCampath byli, co tydzień badani w kierunku CMV testem PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) w czasie leczenia i co 2 tygodnie w ciągu 2 pierwszych miesięcy po zakończeniu leczenia. W tym badaniu, dodatni tylko dla CMV wynik PCR bez objawów choroby odnotowano u 77/147 (52,4%) pacjentów leczonych produktem MabCampath; objawowe zakażenie CMV notowano rzadziej u 23/147 pacjentów leczonych produktem MabCampath (16%). W grupie otrzymującej produkt MabCampath 36/77 (46,8%) pacjentów bez objawów choroby

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

z pozytywnym PCR dla CMV otrzymało terapię przeciwwirusową i 47/77 (61%) pacjentów przerwało leczenie produktem MabCampath. Obecność bezobjawowego zakażenia z dodatnim wynikiem PCR dla CMV lub objawowego z dodatnim wynikiem PCR dla CMV podczas leczenia produktem MabCampath nie miało dającego się zmierzyć wpływu na przeżycie wolne od progresji (PFS).

*Pacjenci z B-CLL wcześniej leczeni:*

Skuteczność produktu MabCampath określono na podstawie odsetka ogólnej odpowiedzi organizmu i odsetka przeżycia. Dane uzyskane z 3 niekontrolowanych badań nad białaczką limfocytową typu B-komórkowego zostały streszczone w poniższej tabeli:

| **Parametry skuteczności** | **Badanie 1** | **Badanie 2** | **Badanie 3** |
|---|---|---|---|
| Liczba pacjentów | 93 | 32 | 24 |
| Grupa badana | Pacjenci z B-CLL po leczeniu lekami alkilującymi, u których nie uzyskano poprawy po fludarabinie | Pacjenci z B-CLL, u których nie uzyskano odpowiedzi, lub u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu konwencjonalną chemioterapią | Pacjenci z B-CLL (oraz PLL), u których nie uzyskano odpowiedzi lub, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu fludarabiną |
| Mediana wieku (lata) | 66 | 57 | 62 |
| Charakterystyka choroby (%)<br>Stadium III/IV wg Rai<br>Objawy typu B | <br>76<br>42 | <br>72<br>31 | <br>71<br>21 |
| Wcześniejsze leczenie (%):<br>Leki alkilujące<br>Fludarabina | <br>100<br>100 | <br>100<br>34 | <br>92<br>100 |
| Liczba wcześniejszych terapii (zakres) | 3 (2-7) | 3 (1-10) | 3 (1-8) |
| Dawka inicjująca leczenie | Stopniowe zwiększanie dawki od 3 do 10 do 30 mg | Stopniowe zwiększanie dawki od 10 do 30 mg | Stopniowe zwiększanie dawki od 10 do 30 mg |
| Dawka kończąca leczenie | 30 mg dożylnie 3 x w tygodniu | 30 mg dożylnie 3 x w tygodniu | 30 mg dożylnie 3 x w tygodniu |
| Mediana ogólnej odpowiedzi (%)<br>(95% przedział ufności)<br>Całkowita odpowiedź<br>Częściowa odpowiedź | 33<br>(23-43)<br>2<br>31 | 21<br>(8-33)<br>0<br>21 | 29<br>(11-47)<br>0<br>29 |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)<br>(95% przedział ufności) | 7<br>(5-8) | 7<br>(5-23) | 11<br>(6-19) |
| Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (miesiące)<br>(95% przedział ufności) | 2<br>(1-2) | 4<br>(1-5) | 4<br>(2-4) |
| Przeżycie wolne od progresji (miesiące)<br>(95% przedział ufności) | 4<br>(3-5) | 5<br>(3-7) | 7<br>(3-9) |
| Przeżycie (miesiące):<br>(95% przedział ufności)<br>Wszyscy pacjenci<br>Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź | <br><br>16 (12-22)<br>33 (26-NO) | <br><br>26 (12-44)<br>44 (28-NO) | <br><br>28 (7-33)<br>36 (19-NO) |

NO = nie osiągnięto

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę określono w badaniu z udziałem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową typu B nieleczonych uprzednio produktem MabCampath, u których wcześniejsze leczenie analogami puryn okazało się nieskuteczne. Produkt MabCampath podawano w postaci trwającej 2 godziny infuzji dożylnej, przestrzegając zalecanego schematu dawkowania, rozpoczynając od 3 mg i zwiększając dawkę do 30 mg, 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni. Farmakokinetyka produktu MabCampath była zgodna z modelem dwukompartmentowym i wykazała nieliniową kinetykę eliminacji. Po ostatniej dawce 30 mg, średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 0,15 l/kg (zakres: 0,1-0,4 l/kg), wskazując na dystrybucję przede wszystkim w płynie zewnątrzkomórkowym i osoczu. Klirens układowy zmniejszał się podczas powtarzanych dawek z powodu obniżonego klirensu za pośrednictwem receptora (np. zanik receptorów CD52 na obwodzie). Wraz z powtarzaniem dawkowania i następującą kumulacją stężenia w osoczu, poziom eliminacji osiągał kinetykę zerowego rzędu. Okres półtrwania wynosił 8 godzin (zakres: 2-32 godzin) po pierwszej dawce 30 mg i trwał 6 dni (zakres: 1-14 dni) po ostatniej dawce 30 mg. Stężenie w stanie stacjonarnym było osiągane po około 6 tygodniach dawkowania. Nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce między kobietami, a mężczyznami ani w zależności od wieku.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczną ocenę alemtuzumabu ograniczono do badań na małpach cynomolgus, z uwagi na brak ekspresji antygenu CD52 u innych gatunków niż naczelne.

Najczęściej występującym u tego gatunku zwierząt skutkiem zależnym od podawania była limfocytopenia. W porównaniu z pojedynczą dawką, po podaniu dawki wielokrotnej obserwowano niewielkie kumulowanie się działania zmniejszającego liczbę limfocytów. Zmniejszenie liczby limfocytów szybko przemijało po zaprzestaniu dawkowania. Przemijającą neutropenię obserwowano po codziennym stosowaniu produktu dożylnie lub podskórnie przez 30 dni, ale nie występowała ona po pojedynczych dawkach lub po codziennym podawaniu produktu przez 14 dni. Wyniki badań histopatologicznych szpiku kostnego nie wykazały szczególnych zmian związanych z podawaniem produktu. Pojedyncze dawki dożylne 10 i 30 mg/kg powodowały umiarkowane lub ciężkie, zależne od dawki, niedociśnienie z towarzyszącą niewielką tachykardią.

Wiązanie Fab MabCampath obserwowano w tkankach limfoidalnych oraz w układzie fagocytów jednojądrzastych. Istotne wiązanie Fab obserwowano również w męskich drogach rozrodczych (najądrzu, nasieniu, pęcherzyku nasiennym) oraz w skórze.

Powyższe badania toksyczności nie dostarczają innych istotnych informacji, mających znaczenie dla klinicznego stosowania produktu.

Nie prowadzono ani krótko- ani długoterminowych badań na zwierzętach w celu oszacowania potencjalnego działania rakotwórczego i mutagennego produktu MabCampath.

# 6. DANE FARMACEUTYCZNE

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodowy wersenian
Polisorbat 80
Potasu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Sodu chlorek
Sodu wodorofosforan
Woda do wstrzykiwań

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.
Niezgodności z innymi produktami nie są znane. Jednakże, nie należy dodawać innych produktów ani też podawać ich jednocześnie przez tę samą linię dożylną z infuzją produktu MabCampath.

## 6.3 Okres trwałości

*Fiolka nieotwarta:* 3 lata.

*Sporządzony roztwór:* produkt MabCampath nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych konserwantów. Produkt należy podać w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu. Roztwór można przechowywać w temperaturze 15°C–30°C lub w lodówce. Można to zrobić tylko wówczas, gdy przygotowanie produktu odbywa się w ściśle aseptycznych warunkach oraz chroni się roztwór przed światłem.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta gumową zatyczką, zawierająca 1ml koncentratu.
Rozmiar opakowania: 3 fiolki w tekturowym pudełku.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Przed zastosowaniem należy sprawdzić zawartość fiolki, czy nie są widoczne jakiekolwiek cząsteczki lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia produktu. W przypadku stwierdzenia obecności cząsteczek albo zmiany zabarwienia produktu nie wolno go stosować.

Produkt MabCampath nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych konserwantów, dlatego zaleca się, aby sporządzenie produktu MabCampath do infuzji dożylnej odbywało się w warunkach aseptycznych a przygotowany roztwór do infuzji został zużyty w ciągu 8 godzin od sporządzenia i odpowiednio przechowywany w celu ochrony przed światłem. Wymaganą objętość koncentratu z fiolki należy dodać, poprzez sterylny, bezwłóknowy filtr o średnicy porów 5 µm i niskim stopniu wiązania białka, do 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy (5%) do infuzji. Pojemnik z roztworem należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania roztworu. W związku z tym, że produkt nie zawiera przeciwbakteryjnych konserwantów, należy zwrócić szczególną uwagę na jałowe przygotowanie roztworu.

Do sporządzonego roztworu produktu MabCampath nie należy dodawać innych produktów, ani też podawać ich równocześnie przez tę samą linię dożylną (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność w czasie sporządzania i stosowania roztworu produktu MabCampath. Aby uniknąć narażenia w przypadku pęknięcia fiolki lub przypadkowego rozlania jej zawartości, zaleca się stosowanie rękawic lateksowych oraz okularów ochronnych. Kobietom w ciąży lub planującym zajście w ciążę nie wolno mieć kontaktu z produktem MabCampath.

Należy przestrzegać procedur dotyczących właściwego obchodzenia się z produktem oraz pozbywania się pozostałości produktu. Rozlany lub niezużyty produkt należy usunąć poprzez całkowite spalenie.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Holandia

## 8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/193/0002

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06/07/2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10/07/2011

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

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

Genzyme Flanders bvba
Cipalstraat 8
2440 Geel
Belgia

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlin
Niemcy

## B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rpz_ (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MAH uzgodni szczegóły broszury edukacyjnej z krajowym kompetentnym urzędem.

MAH zagwarantuje, że wszyscy lekarze przepisujący MabCampath otrzymają pakiet informacyjny przeznaczony dla profesjonalistów opieki zdrowotnej, który będzie zawierał:

- Broszurę edukacyjną
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ang. SPC) i ulotkę i etykietę opakowania

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Kluczowe elementy, które powinny być zawarte w broszurze edukacyjnej**

- Ryzyko zakażeń oportunistycznych, w szczególności wiremii CMV
- Zalecenia unikania szczepień żywymi szczepionkami, przez co najmniej 12 miesięcy po terapii produktem MabCampath
- Ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją:
    - Konieczność premedykacji
    - Podczas podawania preparatu powinny być dostępne: terapia stosowana w przypadku wystąpienia nadwrażliwości, w tym sprzęt reanimacyjny
    - Ryzyko działań niepożądanych związanych z infuzją jest największe w pierwszym tygodniu terapii
    - Jeśli reakcja jest umiarkowana lub ostra, dawkowanie powinno pozostać na tym samym poziomie (tzn. nie zwiększanie dawki) do chwili, aż każda dawka będzie dobrze tolerowana.
    - Jeśli terapia zostanie wstrzymana na dłużej niż 7 dni, produkt MabCampath powinien być ponownie wprowadzany ze stopniowym zwiększaniem dawki

**INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie dostarczał raporty PSUR raz w roku, jeśli nie zostało to określone inaczej przez CHMP.

*Plan Zarządzania Ryzykiem*
Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3.3. Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciagu 60 dni od uzysknia istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabCampath 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Alemtuzumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml zawiera 10 mg alemtuzumabu.
Każda ampułka zawiera 30 mg alemtuzumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
diodowy wersenian, polisorbat 80, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sodu wodorofosforan, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
3 x 3 ml ampułki
30 mg/3 ml

## 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podawać dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Okres trwałości sporządzonego produktu został podany w ulotce.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Rozlany lub niezużyty produkt należy usunąć poprzez całkowite spalenie.

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia

## 12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/193/001

## 13. NUMER SERII

Nr serii

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rpz.

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**AMPUŁKA**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MabCampath 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Alemtuzumab
Podanie dożylne

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 mg/3 ml

## 6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKTUROWE PUDEŁKO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MabCampath 30 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Alemtuzumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml zawiera 30 mg alemtuzumabu.
Każda fiolka zawiera 30 mg alemtuzumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
diodowy wersenian, polisorbat 80, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sodu wodorofosforan, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
3 x 1 ml fiolki
30 mg/ml

## 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podawać dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Okres trwałości sporządzonego produktu został podany w ulotce.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Rozlany lub niezużyty produkt należy usunąć poprzez całkowite spalenie.

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia

## 12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/193/002

## 13. NUMER SERII

Nr serii

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza - Rpz.

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MabCampath 30 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Alemtuzumab
Podanie dożylne

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 mg/ ml

## 6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**

**MabCampath 10 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji**
Alemtuzumab

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Spis treści ulotki:**


1. Co to jest lek MabCampath i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabCampath
3. Jak stosować lek MabCampath
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabCampath
6. Inne informacje


## 1. CO TO JEST LEK MABCAMPATH I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

MabCampath jest stosowany do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), czyli nowotworem wywodzącym się z limfocytów (rodzaj białych krwinek). Jest stosowany u pacjentów, u których terapie skojarzone zawierające fludarabinę (inny lek stosowany w leczeniu białaczki) nie są właściwe.

Substancja czynna leku MabCampath, alemtuzumab, jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciało monoklonalne to przeciwciało (rodzaj białka) zaprojektowane do rozpoznawania określonego obiektu (zwanego antygenem), który znajduje się na powierzchni niektórych komórek w organizmie i wiązania się z nim. W przewlekłej białaczce limfocytowej powstaje za dużo limfocytów. Alemtuzumab jest zaprojektowany do wiązania się z glikoproteiną (białko opłaszczone cząstkami cukru) znajdującą się na powierzchni limfocytów. W wyniku takiego związania limfocyty giną, co pomaga opanować przewlekłą białaczkę limfocytową.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU MABCAMPATH

**Kiedy nie stosować leku MabCampath:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na alemtuzumab lub białka podobnego pochodzenia, lub którykolwiek z pozostałych składników leku MabCampath (patrz punkt 6 „Inne informacje''). Lekarz udzieli odpowiednich wyjaśnień.
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie,
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie wirusem HIV,
- jeśli u pacjenta występuje czynny inny nowotwór,
- jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz również „Ciąża'').

**Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek MabCampath:**

Jeśli MabCampath **przyjmuje się po raz pierwszy**, działania niepożądane mogą wystąpić wkrótce po pierwszej infuzji (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane"). W miarę kontynuowania leczenia objawy te stopniowo ustępują.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Pacjent może również otrzymać**

- **steroidy, leki przeciwhistaminowe lub przeciwbólow**e (leczenie przeciwgorączkowe) w celu zmniejszenia nasilenia niektórych z tych działań niepożądanych.

Dawka leku MabCampath nie będzie zwiększona dopóki objawy nie zmniejszą się.

Leczenie lekiem MabCampath może zmniejszyć naturalną odporność organizmu na zakażenia:

- można profilaktyczne podać **antybiotyki** i **leki przeciwwirusowe**.

Zostanie przeprowadzone badanie w kierunku występowania objawów pewnego typu zakażenia wirusowego tzw. *CMV (cytomegalowirus)* w trakcie stosowania leku MabCampath i przez przynajmniej 2 kolejne miesiące.

**Lekarz obejmuje pacjenta ścisłą kontrolą w przypadku:**

- pacjentów ze **schorzeniami serca lub bólami w klatce piersiowej** i (lub) **nadciśnieniem tętniczym** leczonych farmakologicznie, ponieważ podawanie leku MabCampath może prowadzić do zaostrzenia tych schorzeń.
  Pacjenci z tymi schorzeniami mogą mieć podwyższone ryzyko zawału serca.

- pacjentów, którzy w przeszłości byli poddawani **chemioterapii** lub leczeniu **lekami ogólnymi** o wysokim ryzyku uszkodzenia serca; podczas podawania leku MabCampath lekarz może zalecić monitorowanie czynności serca (EKG, częstość pracy serca, masa ciała).

- innych działań niepożądanych, najczęściej zaburzeń układu krwiotwórczego w wyniku stosowania leku MabCampath. Podczas leczenia lekarz będzie kontrolował stan pacjenta na podstawie regularnie przeprowadzanych badań oraz analiz krwi.

- pacjentów powyżej 65 lat ze względu na możliwą mniejszą tolerancję na lek niż u pozostałych pacjentów.

Podczas infuzji może wystąpić **reakcja alergiczna lub nadwrażliwości** na roztwór leku MabCampath, szczególnie przeciw zawartemu w nim białku. W takim przypadku lekarz zapewni odpowiednie leczenie.

Ponieważ po przyjmowaniu leku MabCampath konieczne może się okazać **przetoczenie** produktów krwiopochodnych, mogących wywołać potencjalnie śmiertelną reakcję potransfuzyjną, przed przetoczeniem zaleca się rozmowę z lekarzem na temat **napromieniania produktów krwiopochodnych**. Należy poinformować lekarza o wszelkich nietypowych działaniach niepożądanych transfuzji.

Lek MabCampath nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej lat 17 lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

**Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

**Nie** wolno przyjmować leku MabCampath w ciągu 3 tygodni po leczeniu **innymi lekami przeciwnowotworowymi.**

Pacjentom w trakcie leczenia i co najmniej przez 12 miesięcy po jego zakończeniu nie wolno przyjmować szczepionek zawierających żywe wirusy. Przed każdym szczepieniem należy skonsultować się z lekarzem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Ciąża**

Leku MabCampath nie wolno podawać pacjentkom w ciąży, dlatego:

- pacjentki powinny natychmiast poinformować lekarza, że podejrzewają ciążę lub są w ciąży.
- pacjenci i pacjentki w wieku rozrodczym powinni przed rozpoczęciem, w trakcie i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

**Karmienie piersią**

Należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia. Można je wznowić nie wcześniej niż po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, po konsultacji z lekarzem.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku MabCampath na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ obserwowano splątanie i senność. Należy zasięgnąć porady lekarza.

## 3. JAK STOSOWAĆ LEK MABCAMPATH

MabCampath podaje się w kroplówce bezpośrednio do jednej z żył (patrz także „Informacje dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia”).

Za każdym razem całą objętość roztworu MabCampath podaje się przez około 2 godziny.

Okres leczenia lekiem MabCampath może trwać nie dłużej niż **12 tygodni**, w zależności od jego wyników.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz uzyskania lepszej tolerancji leku przez organizm **w pierwszym tygodniu leczenia** lekarz będzie powoli zwiększał dawkę leku MabCampath.
Jeżeli po stosowaniu małych dawek wystąpią wczesne działania niepożądane, podane dawki początkowe należy powtarzać, aż do ustąpienia działań niepożądanych lub zmniejszenia ich nasilenia. Podczas całego okresu leczenia lekarz na podstawie obserwacji stanu pacjenta, ustala odpowiednie dawki leku MabCampath.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku MabCampath**

Lekarz wdroży odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

## 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, MabCampath może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**W celu zmniejszenia działań niepożądanych lekarz może podać odpowiednie inne leki lub zmienić dawkę (patrz punkt 2 *„Kiedy zachować szczególną ostrożność”*).**

**Poważne działania niepożądane,** w tym trudności w oddychaniu, zapalenie płuc, nasilona duszność, omdlenia, zawał serca, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i płytek krwi, zakażenia, krwawienie w mózgu (krwotok śródczaszkowy), kończyły się zgonem. Choroby związane z nadmierną aktywnością układu immunologicznego, kiedy układ immunologiczny atakuje komórki ciała mogą prowadzić do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, płytek krwi i (lub) krwinek białych oraz do

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

zaburzeń układu nerwowego. Objawy te mogą mieć również skutek śmiertelny. **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych działań niepożądanych należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Ponadto zgłaszano występowanie dodatniego wyniku testów wskazujących na obecność przeciwciał niszczących krwinki czerwone (test Coombsa).

**Działania niepożądane występujące bardzo często** (występują, co najmniej u 1 na 10 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych):

**Zwykle jedno lub więcej spośród wymienionych działań niepożądanych występuje w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.**

- gorączka, dreszcze, pocenie się, nudności, wymioty, niskie ciśnienie tętnicze krwi, mała liczba krwinek białych/czerwonych, infekcje m.in. zapalenie płuc lub posocznica, podrażnienie i (lub) powstawanie pęcherzy w okolicy ust, mała liczba płytek krwi, uczucie zmęczenia, wysypka, świąd, czerwone wypukłe zmiany na skórze, zadyszka, ból głowy, biegunka i utrata apetytu.

Zwykle są one łagodne lub umiarkowane i stopniowo zmniejszają się w trakcie leczenia.

Częste **działania niepożądane** (występują u od 1 do 10 na 100 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych):

- wysokie ciśnienie tętnicze krwi, przyspieszona lub spowolniona akcja serca, kołatanie serca, skurcz naczyń krwionośnych,
- zaczerwienienie twarzy, siniaki na skórze,
- zaburzenia smaku,
- osłabienie zmysłu dotyku,
- zawroty głowy, uczucie kołowania, omdlenie, drgawki lub trzęsące ruchy, uczucie niepokoju,
- zapalenie oka (np. zapalenie spojówek),
- mrowienie lub uczucie pieczenia skóry,
- zaburzenia czynności wątroby, zaparcia, niestrawność, gazy,
- zapalenie płuc, trudności z oddychaniem, ucisk w gardle i (lub) zatokach, niedotlenienie, kaszel, odkrztuszanie krwi,
- krwawienia w obrębie jamy brzusznej (np. w żołądku i jelitach),
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, swędzenie, ból, siniaczenie, zapalenie,
- ogólnie złe samopoczucie, osłabienie, bóle różnych części ciała (mięśni, pleców, klatki piersiowej, kości, stawów, żołądka i jelit),
- chudnięcie, odwodnienie, pragnienie, obrzęk dolnych części nóg, uczucie zmiany temperatury ciała, zmniejszenie stężenia wapnia lub sodu we krwi,
- objawy grypopodobne,
- ropnie, zaczerwienienie skóry lub reakcje alergiczne na skórze, powstawanie pęcherzy na skórze,
- splątanie, niepokój, depresja, bezsenność.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (występują u od 1 do 10 na 1 000 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych):

- zaburzenia czynności szpiku kostnego,
- zaburzenia pracy serca (zatrzymanie akcji serca, zawał serca, zastój krwi w sercu, nieregularna akcja serca),
- zaburzenia dotyczące krwi (nieprawidłowe krzepnięcie, zmniejszenie stężenia białek krwi, małe stężenie potasu),
- wysokie stężenie cukru we krwi, nasilenie cukrzycy,
- krwawienie i stany zapalne dziąseł, pęcherze na języku, krwotoki z nosa,
- płyn w płucach, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, katar, zmiany w płucach, zaburzenia gruczołów limfatycznych,
- nerwowość, zaburzenia myślenia,
- obrzęk dookoła oczu,

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

- dzwonienie w uszach, głuchota,
- czkawka, odbijanie,
- chrypka,
- zaburzenia czynności nerek,
- porażenie jelita cienkiego,
- impotencja,
- zaburzenia równowagi, zwiększone napięcie mięśni,
- nietypowe zwiększenie lub zmiana wrażliwości na dotyk,
- nietypowe odczucia lub ruchy,
- ból podczas oddawania moczu, zmniejszenie ilości wydalanego moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu, krew w moczu, nietrzymanie moczu,
- zespół rozpadu guza (zaburzenie metaboliczne, które może rozpocząć się bólem w boku i obecnością krwi w moczu).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MABCAMPATH

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku MabCampath po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na etykiecie ampułki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek należy podać w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu. W tym czasie roztwór można przechowywać w temperaturze 15°C–30°C lub w lodówce.

Jeśli zauważy się cząstki w roztworze lub zmianę barwy przed podaniem, nie stosować leku MabCampath.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek MabCampath

**Substancją czynną** jest alemtuzumab
Jeden ml zawiera 10 mg alemtuzumabu.
Każda ampułka zawiera 30 mg alemtuzumabu

**Ponadto lek zawiera:** disodowy wersenian, polisorbat 80, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sodu wodorofosforan, woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek MabCampath i co zawiera opakowanie

Lek MabCampath to koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji w szklanych ampułkach.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Każde opakowanie leku MabCampath zawiera 3 ampułki.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

**България**
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

**Deutschland**
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

W zależności od tolerowania leczenia przez pacjenta w pierwszym tygodniu leczenia produkt MabCampath podawać następująco: w 1. dniu 3 mg, w 2. dniu 10 mg, a w 3. dniu 30 mg. Następnie, produkt MabCampath należy podawać w dawce 30 mg trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, przez okres do 12 tygodni.

Przed podaniem należy sprawdzić zawartość ampułki, czy nie są widoczne jakiekolwiek cząsteczki lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia produktu. W przypadku stwierdzenia obecności cząsteczek albo zmiany zabarwienia produktu, produktu nie wolno stosować.

Produkt MabCampath nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych konserwantów, dlatego zaleca się sporządzenie roztworu produktu MabCampath do infuzji dożylnej w warunkach aseptycznych i podanie go w ciągu 8 godzin od sporządzenia oraz przechowywanie bez dostępu światła. Wymaganą objętość koncentratu z ampułki należy dodać, poprzez sterylny, bezwłóknowy filtr o średnicy porów 5 µm i niskim stopniu wiązania białka, do 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy (5%) do infuzji. Pojemnik z roztworem należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania roztworu. W związku z tym, że produkt nie zawiera przeciwbakteryjnych konserwantów, należy zwrócić szczególną uwagę na sterylne przygotowanie roztworu.

Do sporządzonego roztworu produktu MabCampath do infuzji dożylnej nie należy dodawać innych produktów, ani też podawać ich równocześnie przez tę samą linię dożylną.

Należy zachować ostrożność w czasie sporządzania i stosowania roztworu produktu MabCampath. Aby uniknąć narażenia w przypadku pęknięcia ampułki lub rozlania jej zawartości, zaleca się stosowanie rękawic lateksowych oraz okularów ochronnych. Kobietom w ciąży lub planującym zajście w ciążę nie wolno mieć kontaktu z produktem MabCampath.

Należy przestrzegać procedur dotyczących właściwego postępowania z produktem oraz pozbywania się pozostałości produktu. Rozlany lub niezużyty produkt należy spalić.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA**

**MabCampath 30 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji**
Alemtuzumab

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Spis treści ulotki:**


1. Co to jest lek MabCampath i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MabCampath
3. Jak stosować lek MabCampath
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MabCampath
6. Inne informacje


## 1. CO TO JEST LEK MABCAMPATH I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

MabCampath jest stosowany do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), czyli nowotworem wywodzącym się z limfocytów (rodzaj białych krwinek). Jest stosowany u pacjentów, u których terapie skojarzone zawierające fludarabinę (inny lek stosowany w leczeniu białaczki) nie są właściwe.

Substancja czynna leku MabCampath, alemtuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciało monoklonalne to przeciwciało (rodzaj białka) zaprojektowane do rozpoznawania określonego obiektu (zwanego antygenem), który znajduje się na powierzchni niektórych komórek w organizmie i wiązania się z nim. W przewlekłej białaczce limfocytowej powstaje za dużo limfocytów. Alemtuzumab jest zaprojektowany do wiązania się z glikoproteiną (białko opłaszczone cząstkami cukru) znajdującą się na powierzchni limfocytów. W wyniku takiego związania limfocyty giną, co pomaga opanować przewlekłą białaczkę limfocytową.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU MABCAMPATH

**Kiedy nie stosować leku MabCampath:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na alemtuzumab lub białka podobnego pochodzenia, lub którykolwiek z pozostałych składników leku MabCampath (patrz punkt 6 „Inne informacje''). Lekarz udzieli odpowiednich wyjaśnień.
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie,
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie wirusem HIV,
- jeśli u pacjenta występuje czynny inny nowotwór,
- jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz również „Ciąża'').

**Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek MabCampath:**

Jeśli MabCampath **przyjmuje się po raz pierwszy**, działania niepożądane mogą wystąpić wkrótce po pierwszej infuzji (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane"). W miarę kontynuowania leczenia objawy te stopniowo ustępują.

**Pacjent może również otrzymać**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

- **steroidy, leki przeciwhistaminowe lub przeciwbólowe** (leczenie przeciwgorączkowe) w celu zmniejszenia nasilenia niektórych z tych działań niepożądanych.

Dawka leku MabCampath nie będzie zwiększona dopóki objawy nie zmniejszą się.

Leczenie lekiem MabCampath może zmniejszyć naturalną odporność organizmu na zakażenia:

- można profilaktyczne podać **antybiotyki** i **leki przeciwwirusowe**.

Zostanie przeprowadzone badanie w kierunku występowania objawów pewnego typu zakażenia wirusowego tzw. *CMV (cytomegalowirus)* w trakcie stosowania leku MabCampath i przez przynajmniej 2 kolejne miesiące.

**Lekarz obejmuje pacjenta ścisłą kontrolą w przypadku:**

- pacjentów ze **schorzeniami serca lub bólami w klatce piersiowej** i (lub) **nadciśnieniem tętniczym** leczonych farmakologicznie, ponieważ podawanie leku MabCampath może prowadzić do zaostrzenia tych schorzeń.
  Pacjenci z tymi schorzeniami mogą mieć podwyższone ryzyko zawału serca.

- pacjentów, którzy byli poddani w przeszłości **chemioterapii** lub leczeniu **lekami ogólnymi** o wysokim ryzyku uszkodzenia serca; podczas podawania leku MabCampath lekarz może zalecić monitorowanie czynności serca (EKG, częstość pracy serca, masa ciała).

- innych działań niepożądanych, najczęściej zaburzeń układu krwiotwórczego w wyniku stosowania leku MabCampath. Podczas leczenia lekarz będzie kontrolował stan pacjenta na podstawie regularnie przeprowadzanych badań oraz analiz krwi.

- pacjentów powyżej 65 lat ze względu na możliwą mniejszą tolerancję na lek niż u pozostałych pacjentów.

Podczas infuzji może wystąpić **reakcja alergiczna lub nadwrażliwości** na roztwór leku MabCampath, szczególnie przeciw zawartemu w nim białku. W takim przypadku lekarz zapewni odpowiednie leczenie.

Ponieważ po przyjmowaniu leku MabCampath konieczne może się okazać **przetoczenie** produktów krwiopochodnych, mogących wywołać potencjalnie śmiertelną reakcję potransfuzyjną, przed przetoczeniem zaleca się rozmowę z lekarzem na temat **napromieniania produktów krwiopochodnych**. Należy poinformować lekarza o wszelkich nietypowych działaniach niepożądanych transfuzji.

Lek MabCampath nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej lat 17 lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

**Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

**Nie** wolno przyjmować leku MabCampath w ciągu 3 tygodni po leczeniu **innymi lekami przeciwnowotworowymi.**

Pacjentom w trakcie leczenia i co najmniej przez 12 miesięcy po jego zakończeniu nie wolno przyjmować szczepionek zawierających żywe wirusy. Przed każdym szczepieniem należy skonsultować się z lekarzem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Ciąża**

Leku MabCampath nie wolno podawać pacjentkom w ciąży, dlatego:

- pacjentki powinny natychmiast poinformować lekarza, że podejrzewają ciążę lub są w ciąży.
- pacjenci i pacjentki w wieku rozrodczym powinni przed rozpoczęciem, w trakcie i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia stosować skuteczne środki antykoncepcyjne.

**Karmienie piersią**

Należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia. Można je wznowić nie wcześniej niż po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, po konsultacji z lekarzem.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku MabCampath na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn. Należy jednak zachować ostrożność, ponieważ obserwowano splątanie i senność. Należy zasięgnąć porady lekarza.

## 3. JAK STOSOWAĆ LEK MABCAMPATH

MabCampath podaje się w kroplówce bezpośrednio do jednej z żył (patrz także „Informacje dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia”).

Za każdym razem całą objętość roztworu MabCampath podaje się przez około 2 godziny.

Okres leczenia lekiem MabCampath może trwać nie dłużej niż **12 tygodni**, w zależności od jego wyników.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz uzyskania lepszej tolerancji leku przez organizm **w pierwszym tygodniu leczenia** lekarz będzie powoli zwiększał dawkę leku MabCampath.

Jeżeli po stosowaniu małych dawek wystąpią wczesne działania niepożądane, podane dawki początkowe należy powtarzać, aż do ustąpienia działań niepożądanych lub zmniejszenia ich nasilenia. Podczas całego okresu leczenia lekarz na podstawie obserwacji stanu pacjenta, ustala odpowiednie dawki leku MabCampath.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku MabCampath**

Lekarz wdroży odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

## 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, MabCampath może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**W celu zmniejszenia działań niepożądanych lekarz może podać odpowiednie inne leki lub zmienić dawkę (patrz punkt 2 *„Kiedy zachować szczególną ostrożność”*).**

**Poważne działania niepożądane,** w tym trudności w oddychaniu, zapalenie płuc, nasilona duszność, omdlenia, zawał serca, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i płytek krwi, zakażenia, krwawienie w mózgu (krwotok śródczaszkowy), kończyły się zgonem. Choroby związane z nadmierną aktywnością układu immunologicznego, kiedy układ immunologiczny atakuje komórki ciała mogą

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

prowadzić do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych, płytek krwi i(lub) krwinek białych oraz do zaburzeń układu nerwowego. Objawy te mogą mieć również skutek śmiertelny. **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych działań niepożądanych należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Ponadto zgłaszano występowanie dodatniego wyniku testów wskazujących na obecność przeciwciał niszczących krwinki czerwone (test Coombsa).

**Bardzo częste działania niepożądane** (występują, co najmniej u 1 na 10 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych):

**Zwykle jedno lub więcej spośród wymienionych działań niepożądanych występuje w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.**

- gorączka, dreszcze, pocenie się, nudności, wymioty, niskie ciśnienie tętnicze krwi, mała liczba krwinek białych/czerwonych, infekcje m.in. zapalenie płuc lub posocznica, podrażnienie i (lub) powstawanie pęcherzy w okolicy ust, mała liczba płytek krwi, uczucie zmęczenia, wysypka, świąd, czerwone wypukłe zmiany na skórze, zadyszka, ból głowy, biegunka i utrata apetytu.

Zwykle są one łagodne lub umiarkowane i stopniowo zmniejszają się w trakcie leczenia.

**Częste działania niepożądane** (występują u od 1 do 10 na 100 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych):

- wysokie ciśnienie tętnicze krwi, przyspieszona lub spowolniona akcja serca, kołatanie serca, skurcz naczyń krwionośnych,
- zaczerwienienie twarzy, siniaki na skórze,
- zaburzenia smaku,
- osłabienie zmysłu dotyku,
- zawroty głowy, uczucie kołowania, omdlenie, drgawki lub trzęsące ruchy, uczucie niepokoju,
- zapalenie oka (np. zapalenie spojówek),
- mrowienie lub uczucie pieczenia skóry,
- zaburzenia czynności wątroby, zaparcia, niestrawność, gazy,
- zapalenie płuc, trudności z oddychaniem, ucisk w gardle i (lub) zatokach, niedotlenienie, kaszel, odkrztuszanie krwi,
- krwawienia w obrębie jamy brzusznej (np. w żołądku i jelitach),
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: zaczerwienienie, swędzenie, ból, siniaczenie, zapalenie,
- ogólnie złe samopoczucie, osłabienie, bóle różnych części ciała (mięśni, pleców, klatki piersiowej, kości, stawów, żołądka i jelit),
- chudnięcie, odwodnienie, pragnienie, obrzęk dolnych części nóg, uczucie zmiany temperatury ciała, zmniejszenie stężenia wapnia lub sodu we krwi,
- objawy grypopodobne,
- ropnie, zaczerwienienie skóry lub reakcje alergiczne na skórze, powstawanie pęcherzy na skórze,
- splątanie, niepokój, depresja, bezsenność.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (występują u od 1 do 10 na 1 000 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych):

- zaburzenia czynności szpiku kostnego,
- zaburzenia pracy serca (zatrzymanie akcji serca, zawał serca, zastój krwi w sercu, nieregularna akcja serca),
- zaburzenia dotyczące krwi (nieprawidłowe krzepnięcie, zmniejszenie stężenia białek krwi, małe stężenie potasu),
- wysokie stężenie cukru we krwi, nasilenie cukrzycy,
- krwawienie i stany zapalne dziąseł, pęcherze na języku, krwotoki z nosa,
- płyn w płucach, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, katar, zmiany w płucach, zaburzenia gruczołów limfatycznych,
- nerwowość, zaburzenia myślenia,

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

- obrzęk dookoła oczu,
- dzwonienie w uszach, głuchota,
- czkawka, odbijanie,
- chrypka,
- zaburzenia czynności nerek,
- porażenie jelita cienkiego,
- impotencja,
- zaburzenia równowagi, zwiększone napięcie mięśni,
- nietypowe zwiększenie lub zmiana wrażliwości na dotyk,
- nietypowe odczucia lub ruchy,
- ból podczas oddawania moczu, zmniejszenie ilości wydalanego moczu, zwiększenie częstości oddawania moczu, krew w moczu, nietrzymanie moczu,
- zespół rozpadu guza (zaburzenie metaboliczne, które może rozpocząć się bólem w boku i obecnością krwi w moczu).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MABCAMPATH

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku MabCampath po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek należy podać w ciągu 8 godzin po rozcieńczeniu. W tym czasie roztwór można przechowywać w temperaturze 15°C–30°C lub w lodówce.

Jeśli zauważy się cząstki w roztworze lub zmianę barwy przed podaniem, nie stosować leku MabCampath.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

**Co zawiera lek MabCampath**

**Substancją czynną** jest alemtuzumab.
Jeden ml zawiera 30 mg alemtuzumabu.
Każda fiolka zawiera 30 mg alemtuzumabu

**Ponadto lek zawiera**: disodowy wersenian, polisorbat 80, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sodu wodorofosforan, woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek MabCampath i co zawiera opakowanie**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Lek MabCampath to koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji w szklanych fiolkach.

Każde opakowanie leku MabCampath zawiera 3 fiolki.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

**България**
Джензайм ЕООД
Тел. +359 2 971 1001

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

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

**Deutschland**
Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Data zatwierdzenia ulotki**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

W zależności od tolerowania leczenia przez pacjenta w pierwszym tygodniu leczenia produkt MabCampath podawać następująco: w 1. dniu 3 mg, w 2. dniu 10 mg, a w 3. dniu 30 mg. Następnie, produkt MabCampath należy podawać w dawce 30 mg trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, przez okres do 12 tygodni.

Przed podaniem należy sprawdzić zawartość fiolki, czy nie są widoczne jakiekolwiek cząsteczki lub nie nastąpiła zmiana zabarwienia produktu. W przypadku stwierdzenia obecności cząsteczek albo zmiany zabarwienia produktu, produktu nie wolno stosować.

Produkt MabCampath nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych konserwantów, dlatego zaleca się sporządzenie roztworu produktu MabCampath do infuzji dożylnej w warunkach aseptycznych i podanie go w ciągu 8 godzin od sporządzenia oraz przechowywanie bez dostępu światła. Wymaganą objętość koncentratu z fiolki należy dodać, poprzez sterylny, bezwłóknowy filtr o średnicy porów 5µm i niskim stopniu wiązania białka, do 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy (5%) do infuzji. Pojemnik z roztworem należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania roztworu. W związku z tym, że produkt nie zawiera przeciwbakteryjnych konserwantów, należy zwrócić szczególną uwagę na sterylne przygotowanie roztworu.

Do sporządzonego roztworu produktu MabCampath do infuzji dożylnej nie należy dodawać innych produktów, ani też podawać ich równocześnie przez tę samą linię dożylną.

Należy zachować ostrożność w czasie sporządzania i stosowania roztworu produktu MabCampath. Aby uniknąć narażenia w przypadku pęknięcia fiolki lub rozlania jej zawartości, zaleca się stosowanie rękawic lateksowych oraz okularów ochronnych. Kobietom w ciąży lub planującym zajście w ciążę nie wolno mieć styczności z produktem MabCampath.

Należy przestrzegać procedur dotyczących właściwego postępowania z produktem oraz pozbywania się pozostałości produktu. Rozlany lub niezużyty produkt należy spalić.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu