

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MabCampath 10 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje alemtuzumabum 10 mg.  
Jedna ampulka obsahuje alemtuzumabum 30 mg.

Alemtuzumab je genetickým inženýrstvím připravená humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka specifická pro 21-28 kD povrchový glykoprotein (CD52) lymfocytárních buněk. Protilátka je vytvářena kulturou suspenze savčích buněk v nutričním médiu (ovaria čínských křečků).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Bezbarvý až lehce nažloutlý koncentrát

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

MabCampath je indikován k léčbě pacientů s chronickou lymfocytární leukémií B-buněk (B-CLL), pro něž není vhodná chemoterapie fludarabinem v kombinaci.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

MabCampath musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s onkologickou léčbou.

#### Dávkování

Během prvního týdne léčby se podává MabCampath ve stupňovaných dávkách: 3 mg v den 1, 10 mg v den 2 a 30 mg v den 3, je-li každá dávka dobře snášena. Poté je doporučená dávka 30 mg denně aplikována třikrát týdně obden maximálně po dobu až 12 týdnů.

U většiny pacientů lze zvýšení dávky na 30 mg dosáhnout během 3-7 dnů. Pokud však dojde k akutní středně závažné až závažné nežádoucí reakci jako je např. hypotenze, rigor, horečka, dušnost, zimnice, vyrážky nebo bronchospasmus (některé z nich mohou být způsobeny uvolněním cytokinů) při dávce 3 mg nebo 10 mg, je nutno tyto dávky denně opakovat až do doby, kdy budou dobře snášeny, než se pokusíme o další stupňování dávky (viz bod 4.4).

Střední doba léčby byla 11,7 týdne v případě pacientů léčených v první linii a 9,0 týdnů u pacientů, kteří již byli dříve léčeni.

Jakmile pacient splní laboratorní a klinická kritéria kompletní remise, je MabCampath vysazen a pacient sledován. Dojde-li ke zlepšení (tzn. dosáhne se partiální remise nebo stabilizace nemoci) a pak následuje trvalý stav bez dalšího zlepšení po dobu 4 týdnů nebo déle, je MabCampath vysazen a pacient monitorován. Léčbu je třeba přerušit, dojde-li k prokazatelné progresi nemoci.

## Současně podávané léčivé přípravky

### Premedikace

Pacient musí být premedikován perorálně nebo nitrožilně podávanými steroidy, vhodným antihistaminikem a analgetikem 30-60 minut před každou infuzí MabCampathu během zvyšování dávky a dále tak, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.4).

### Profylaxe antibiotiky

Antibiotika a antivirové přípravky je nutno rutinně podávat všem pacientům v průběhu léčby a po ní (viz bod 4.4).

### Pokyny pro úpravu dávky

V případě závažné lymfopenie dané mechanismem působení MabCampathu se nedoporučují úpravy dávky.

Dojde-li k závažné infekci nebo projeví-li se těžká hematologická toxicita, je nutno léčbu MabCampathem přerušit, dokud se stav nezlepší. Léčbu MabCampathem se doporučuje přerušit, poklesne-li u pacienta počet krevních destiček na  $< 25\,000/\mu\text{l}$  nebo absolutní počet neutrofilů (ANC) klesne na  $< 250/\mu\text{l}$ . Léčba MabCampathem může pokračovat poté, co infekce nebo toxicita ustoupila. Léčbu MabCampathem je nutno trvale ukončit, pokud se objeví autoimunní anémie nebo autoimunní trombocytopenie. Následující tabulka ukazuje doporučený postup při modifikaci dávky po vzniku hematologické toxicity během léčby:

| <u>Hematologické hodnoty</u>  | <u>Úprava dávky*</u>  |
|---|---|
| ANC $< 250/\mu\text{l}$ a/nebo počet destiček $\leq 25\,000/\mu\text{l}$  |   |
| První výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 30 mg obnovit, jakmile ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ . |
| Druhý výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 10 mg obnovit, jakmile ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ . |
| Třetí výskyt  | Přerušení léčby MabCampathem.   |
| snížení ANC a/nebo počtu krevních destiček na $\leq 50\%$ výchozí hodnoty u pacientů začínajících léčbu s výchozí hodnotou ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ a/nebo výchozím počtem krevních destiček $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ |   |
| První výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 30 mg obnovit, jakmile se hodnoty vrátí do výchozího stavu.                                     |
| Druhý výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 10 mg obnovit, jakmile se hodnoty vrátí do výchozího stavu.                                     |
| Třetí výskyt  | Přerušení léčby MabCampathem.   |

\* Je-li léčba přerušena mezi dávkami na 7 a více dní, léčba se zahajuje MabCampathem 3 mg, zvýšit na 10 mg a poté na 30 mg dle tolerance

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti (více než 65 let)

Platí doporučení výše uvedená pro dospělé. Pacienty je třeba pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

### Pacienti s poruchou renální nebo hepatální funkce

Nebyly prováděny žádné studie.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MabCampath u dětí mladších 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek MabCampath musí být připraven dle pokynů uvedených v bodě 6.6. Dávky se podávají intravenózní infuzí po dobu přibližně 2 hodin.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na alemtuzumab, myší proteiny nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku,
- aktivní systémová infekce,
- HIV,
- další aktivní malignity,
- těhotenství.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Akutní nežádoucí reakce, které se mohou projevit během úvodního zvyšování dávek a z nichž některé mohou vzniknout na základě uvolnění cytokinů, zahrnují hypotenzi, zimnici/rigor, horečku, dušnost a vyrážky. Další reakce zahrnují nevolnost, kopřivku, zvracení, únavu, dyspnoe, bolest hlavy, svědění, průjem a bronchospasmus. Četnost reakcí na infuzi byla nejvyšší během prvního týdne léčby a během druhého a třetího týdne klesala, a to jak u pacientů léčených MabCampathem v první linii, tak i u pacientů dříve léčených.

Jsou-li tyto projevy střední až těžké, dávkování pokračuje na stejné úrovni před zvýšením dávky s odpovídající premedikací do té doby, než je každá dávka dobře snášena. Je-li léčba vysazena na více než 7 dnů, MabCampath se znovu nasazuje postupným zvyšováním dávek.

U pacientů, kteří byli léčení MabCampathem, se vyskytla přechodná hypotenze. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s ischemickým onemocněním srdce, anginou pectoris a/nebo u pacientů léčených antihypertenzními léčivými přípravky. U těchto pacientů byl v souvislosti s infuzí MabCampathu pozorován infarkt myokardu a srdeční zástava.

Vyhodnocení a průběžné monitorování srdeční funkce (např. echokardiografie, tepovou frekvenci a tělesnou hmotnost) je potřebné zvážit u pacientů dříve léčených potenciálně kardiotoxickými agens.

Doporučuje se, aby tito pacienti byli premedikováni perorálními nebo intravenózními steroidy 30-60 minut před každou infuzí MabCampathu během zvyšování dávek, a je-li klinicky indikováno. Podávání steroidů je možné ukončit, jakmile je dosaženo zvýšení dávky. Navíc mohou být podána perorální antihistaminika, např. difenylhydramin 50 mg, a analgetika, např. paracetamol 500 mg. V případě, že akutní reakce při infuzi přetrvává, je možné prodloužit dobu infuze až na 8 hodin od nařazení MabCampathu do infuzního roztoku.

Nevyhnutelně se dostaví hluboká deplece lymfocytů jako očekávaný farmakologický účinek MabCampathu, který může být dlouhodobý. Počty CD4 a CD8 T-buněk začínají stoupat od 8 - 12 týdne léčby a pokračují k úpravě až několik měsíců od ukončení léčby. U pacientů užívajících MabCampath v první linii obnovení hodnot CD4+ na  $\geq 200$  buněk/ $\mu$ l se objevilo do 6 měsíců po ukončení léčby, avšak 2 měsíce po skončení léčby byla průměrná hladina 183 buněk/ $\mu$ l. U dříve

lčených pacientů užívajících MabCampath je průměrná doba k dosažení hladiny 200 buněk/ $\mu$ l 2 měsíce po poslední infuzi MabCampathu, ale může trvat více než 12 měsíců, než je dosaženo přibližných hodnot před léčbou. Pacient tak může být náchylnější k oportunním infekcím. Velmi se doporučuje antiinfekční profylaxe (např. trimethoprim/sulfamethoxazol 1 tableta dvakrát denně 3 krát týdně nebo jiná profylaxe proti pneumonii vyvolané *Pneumocystis jiroveci* (PCP) a účinný perorální antiherpetický přípravek, např. famciklovir 250 mg dvakrát denně). Profylaxe se zahájí během léčby a trvá nejméně 2 měsíce po ukončení léčby MabCampathem, nebo dokud počet CD4+ nedosáhne počtu 200 buněk/ $\mu$ l nebo více, podle toho, co nastane později.

Pokud pacient podstoupil léčbu zahrnující opakované vystavení chemoterapeutickým či biologickým látkám, existuje zvýšené riziko vzniku komplikací následkem infekce.

Vzhledem k možnosti reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfúzí (TAGVHD) je doporučeno, aby pacienti, kteří byli léčeni MabCampathem, dostali ozářené krevní přípravky.

Asymptomatická laboratorně pozitivní cytomegalovirová (CMV) virémie by neměla být vždy považována za závažnou infekci vyžadující přerušeni léčby. Průběžné klinické vyhodnocování by mělo být prováděno v případě symptomatické infekce CMV během léčby MabCampathem a nejméně po dobu 2 měsíců po jejím ukončení.

Přechodná neutropenie stupně 3 nebo 4 se vyskytuje velmi často během 5. – 8. týdne od zahájení léčby. Přechodná trombocytopenie stupně 3 nebo 4 se vyskytuje často během prvních 2 týdnů léčby a poté se u většiny pacientů začne zlepšovat. Proto je indikováno hematologické monitorování pacientů. Rozvine-li se těžká hematologická toxicita, léčbu MabCampathem je třeba přerušit do té doby, než dojde k jejímu vymizení. Poté může léčba pokračovat podle povahy hematologické toxicity (viz bod 4.2). Léčbu MabCampathem je nutno trvale ukončit, pokud se objeví autoimunní anémie nebo autoimunní trombocytopenie.

Během léčby MabCampathem je třeba sledovat pravidelně úplný krevní obraz a počet krevních destiček, rozvine-li se cytopenie, je třeba toto vyšetření provádět častěji.

Nepředpokládá se, že by pravidelné a systematické monitorování exprese CD52 bylo součástí rutinní klinické praxe. Je-li však zvažována opakovaná léčba, je vhodné přítomnost exprese CD52 potvrdit. Z údajů, které jsou k dispozici pro pacienty léčené MabCampathem v první linii, vyplývá, že v době progresu choroby nebo v době smrti nebyla ztráta exprese CD52 pozorována.

Pacient může dostat alergickou nebo hypersenzitivní reakci na MabCampath, na myší nebo chimerické monoklonální protilátky.

V případě reakce během podávání je nutné podat léčivé přípravky na léčbu reakcí hypersenzitivity a připravit se na zavedení urgentních opatření (viz bod 4.2).

Muži i ženy ve fertilním věku musí používat účinná antikoncepční opatření během léčby a 6 měsíců po ukončení léčby MabCampathem (viz bod 4.6 a 5.3).

Nebyly prováděny žádné studie zaměřené na vliv věku na vnímavost k MabCampathu a na jeho toxicitu. Obecně platí, že starší pacienti (více než 65 let) snášejí cytotoxickou terapii hůře než mladší jedinci. Vzhledem k tomu, že CLL se v této starší věkové skupině vyskytuje často, měli by tyto pacienti být pečlivě sledováni (viz bod 4.2). Ve studiích prováděných s pacienty léčenými v první linii a pacienty léčenými opakovaně nebyly pozorovány podstatné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti v souvislosti s věkem; nicméně rozsah vytvořených databází je dosud omezený.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přestože s MabCampathem nebyly prováděny žádné formální studie zaměřené na lékové interakce, žádné klinicky významné interakce MabCampathu s jinými přípravky nejsou známy. Protože MabCampath je rekombinantní lidský protein, meziléková interakce zprostředkovaná P450 se nepředpokládá. Přesto se nedoporučuje podávat MabCampath během 3 týdnů po jiné chemoterapeutické léčbě.

Přesto, že toto nebylo studováno, nedoporučuje se pacientovi podávat živé virové vakcíny nejméně po dobu 12 měsíců po léčbě MabCampathem. Schopnost vytvořit primární nebo anamnestickou humorální odpověď na jakoukoliv vakcínu nebyla studována.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

MabCampath je během těhotenství kontraindikován. Je známo, že lidský IgG prochází placentární bariérou. Stejně tak může procházet placentární bariérou i MabCampath a může tak potenciálně způsobit úbytek fetálních B a T lymfocytů. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s MabCampathem prováděny. Není známo, zda MabCampath může vyvolat poškození plodu, je-li podán těhotné ženě.

Ženy i muži ve fertilním věku musí používat účinná antikoncepční opatření během léčby MabCampathem a 6 měsíců po jejím ukončení (viz bod 5.3).

##### Kojení

Není známo, zda je MabCampath vylučován do mateřského mléka. Pokud je potřebná léčba, kojení musí být přerušeno během léčby a nejméně po dobu 4 týdnů po ukončení léčby MabCampathem.

##### Fertilita

Nebyly provedeny žádné definitivní studie hodnotící vliv prostředku MabCampath na fertilitu. Není známo, zda má prostředek MabCampath u lidí jakýkoli vliv na schopnost reprodukce (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zaměřené na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Je však třeba opatrnosti, protože byla zaznamenána zmatenost a somnolence.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené tabulky obsahují nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů, jak je uvádí MedDRA (MedDRA SOC). Četnosti jsou založeny na údajích z klinických studií. Pro popis jednotlivých reakcí a jejich synonym a souvisejících stavů byly vybrány nejvhodnější termíny MedDRA.

Tyto četnosti jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). Nejsou k dispozici žádné informace pro události, ke kterým dojde s menší četností, a to vzhledem k velikosti studované populace pacientů;  $n = 147$  pro pacienty léčené v první linii a  $n = 149$  pro pacienty již dříve léčené.

Nejčastější nežádoucí reakce, které se pojí s použitím přípravku MabCampath jsou: reakce na infuzi (pyrexie, zimnice, hypotenze, kopřivka, nauzea, vyrážka, tachykardie, dyspnoe), cytopenie (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie, anémie), infekce (CMV viremie, cytomegalovirová infekce a jiné infekce), gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, břišní bolest) a neurologické

subjektivní příznaky (insomnie, úzkost). Nejčastější vážné nežádoucí reakce jsou cytopenie, reakce na infuzi a imunosuprese/infekce.

Nežádoucí účinky u pacientů léčených v první linii

Bezpečnostní údaje pro pacienty s B-CLL léčené v první linii jsou založeny na nežádoucích účincích, které byly pozorovány u 147 zařazených pacientů během kontrolované randomizované studie, během které se podával MabCampath jako jediný lék v dávce 30 mg nitrožilně třikrát týdně po dobu max. 12 týdnů, včetně období zvyšování dávky. Přibližně 97 % pacientů léčených v první linii pociťovalo nežádoucí účinky; nejčastěji uváděné reakce u pacientů léčených v první linii se obvykle objevily v prvním týdnu léčby.

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky pozorované během léčby nebo do 30 dnů od ukončení léčby MabCampathem seřazeny v pořadí podle závažnosti od nejzávažnějších po nejméně závažné.

| <b>Třída orgánových systémů</b>     | <b>Velmi časté</b>                                   | <b>Časté</b>   | <b>Méně časté</b>  |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Infekce a infestace                 | Cytomegalovirová virémie<br>Cytomegalovirová infekce | Pneumonie<br>Bronchitida<br>Faryngitida<br>Orální kandidóza                    | Sepse<br>Stafylokoková infekce<br>Tuberkulóza<br>Bronchopneumonie<br>Herpes ophthalmicus<br>Beta-hemolytická streptokoková infekce<br>Kandidóza<br>Genitální kandidóza<br>Infekce močových cest<br>Cystitida<br>Tinea kůže těla<br>Nazofaryngitida<br>Rinitida |
| Poruchy krve a lymfatického systému |  | Febrilní neutropenie<br>Neutropenie<br>Leukopenie<br>Trombocytopenie<br>Anémie | Agranulocytóza<br>Lymfopenie<br>Lymfadenopatie<br>Epistaxe   |
| Poruchy imunitního systému          |  |  | Anafylaktická reakce<br>Hypersenzitivita   |
| Poruchy metabolismu a výživy        |  | Úbytek tělesné hmotnosti   | Syndrom lýzy nádorových buněk<br>Hyperglykemie<br>Snížení množství celkových proteinů<br>Anorexie  |
| Psychiatrické poruchy               |  | Úzkost   |  |
| Poruchy nervového systému           |  | Synkopa<br>Závratě<br>Tremor<br>Parestézie<br>Hypoestézie                      | Vertigo  |

| Třída orgánových systémů                             | Velmi časté         | Časté   | Méně časté   |
|--|---------------------|---|--|
|  |                     | Bolest hlavy  |  |
| Poruchy oka  |                     |   | Konjunktivitida  |
| Srdeční poruchy                                      |                     | Cyanóza<br>Bradykardie<br>Tachykardie<br>Sinusová tachykardie | Srdeční zástava<br>Infarkt myokardu<br>Angina pectoris<br>Fibrilace síní<br>Supraventrikulární arytmie<br>Sinusová bradykardie<br>Supraventrikulární extra systoly |
| Cévní poruchy  | Hypotenze           | Hypertenze  | Ortostatická hypotenze<br>Návaly horkosti<br>Zčervenání  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |                     | Bronchospasmus<br>Dyspnoe                                     | Hypoxie<br>Pleurální efúze<br>Dysfonie<br>Rinorea  |
| Gastrointestinální poruchy                           | Nevolnost           | Zvracení<br>Bolesti břicha                                    | Ileus<br>Orální potíže<br>Žaludeční potíže<br>Průjem   |
| Poruchy kůže a podkoží                               | Kopřivka<br>Vyrážka | Alergická dermatitida<br>Svědění<br>Nadměrné pocení<br>Erytém | Svědivá vyrážka<br>Makulární vyrážka<br>Erytematózní vyrážka<br>Dermatitida  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                     | Myalgie<br>Muskuloskeletální bolest<br>Bolesti zad            | Bolest kostí<br>Artralgie<br>Muskuloskeletální bolest na prsou<br>Svalové křeče  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                     |   | Snížený proud moči<br>Dysurie  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | Horečka<br>Zimnice  | Únava<br>Astenie  | Zánět sliznic<br>Erytém v místě vpichu<br>Lokalizovaný edém<br>Edém v místě vpichu<br>Malátnost  |

Byly hlášeny akutní reakce spojené s infuzí zahrnující horečku, mrazení, nauzea, zvracení, hypotenzi, slabost, vyrážku, kopřivku, dušnost, bolest hlavy, svědění a průjem. Většina těchto reakcí je mírné až střední závažnosti. Akutní reakce spojené s infuzí se obvykle objeví během prvního týdne léčby a jejich výskyt poté klesá. Reakce stupně 3 nebo 4 jsou po prvním týdnu méně časté.

#### Nežádoucí účinky u již dříve léčených pacientů

Bezpečnostní údaje u již dříve léčených pacientů s B-CLL jsou založeny na výsledcích studie u 149 pacientů zařazených do jednoramenných studií MabCampathu (studie 1, 2 a 3). Více než 80 % již



dříve léčených pacientů pociťovalo nežádoucí účinky; nejčastěji uváděné reakce se obvykle objevily v prvním týdnu léčby.

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle závažnosti od nejzávažnějších po nejméně závažné.

| <b>Třída orgánových systémů</b>                                     | <b>Velmi časté</b>                            | <b>Časté</b>   | <b>Méně časté</b>   |
|---|---|--|---|
| Infekce a infestace   | Sepse<br>Pneumonie<br>Herpes simplex          | Cytomegalovirová infekce<br>Infekce<br>Pneumocystis jiroveci<br>Pneumonitida<br>Mykotická infekce<br>Kandidóza<br>Herpes zoster<br>Abscesy<br>Infekce močových cest<br>Sinusitida<br>Bronchitida<br>Infekce horních cest dýchacích<br>Faryngitida<br>Infekce | Bakteriální infekce<br>Virová infekce<br>Mykotická dermatitida<br>Laryngitida<br>Rinitida<br>Onychomykóza   |
| Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů) |   |  | Onemocnění podobné lymfomu  |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                 | Granulocytopenie<br>Trombocytopenie<br>Anémie | Febrilní neutropenie<br>Pancytopenie<br>Leukopenie<br>Lymfopenie<br>Purpura  | Aplazie kostní dřeně<br>Diseminovaná intravaskulární koagulace<br>Hemolytická anémie, snížený haptoglobin<br>Útlum kostní dřeně<br>Epistaxe<br>Krvácení z dásní<br>Abnormální hematologické hodnoty |
| Poruchy imunitního systému  |   |  | Alergická reakce<br>Závažné anafylaktické a další reakce hypersenzitivity   |
| Poruchy metabolismu a výživy  | Anorexie                                      | Hyponatrémie<br>Hypokalcémie<br>Úbytek na hmotnosti<br>Dehydratace<br>Žízeň  | Hypokalémie<br>Zhoršení diabetes mellitus   |
| Psychiatrické poruchy   |   | Zmatenost<br>Úzkost<br>Deprese<br>Somnolence<br>Nespavost  | Depersonalizace<br>Poruchy osobnosti<br>Abnormální myšlení<br>Impotence<br>Nervozita  |

| <b>Třída orgánových systémů</b>                     | <b>Velmi časté</b>                                | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>   |
|---|---|---|---|
| Poruchy nervového systému                           | Bolest hlavy                                      | Vertigo<br>Závratě<br>Tremor<br>Parestézie<br>Hypoestézie<br>Hyperkineze<br>Ztráta chuti                                  | Synkopa<br>Abnormální chůze<br>Dystonie<br>Hyperestézie<br>Neuropatie<br>Změna vnímání chuti  |
| Poruchy oka   |   | Konjunktivitida   | Endoftalmitida  |
| Poruchy ucha a labyrintu                            |   |   | Hluchota<br>Ušní šelesty  |
| Srdeční poruchy                                     |   | Palpitace<br>Tachykardie  | Srdeční zástava<br>Infarkt myokardu<br>Fibrilace síní<br>Supraventrikulární tachykardie<br>Arytmie<br>Bradykardie<br>Abnormální EKG |
| Cévní poruchy                                       | Hypotenze   | Hypertenze<br>Vasospasmus<br>Zrudnutí   | Periferní ischemie  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy          | Dyspnoe   | Hypoxie<br>Hemoptýza<br>Bronchospasmus<br>Kašel   | Stridor<br>Napětí v krku<br>Pulmonální infiltrace<br>Pleurální výpotek<br>Snížení šelestů při dýchání<br>Dýchací obtíže             |
| Gastrointestinální poruchy                          | Zvracení<br>Nevolnost<br>Průjem                   | Gastrointestinální krvácení<br>Ulcerativní stomatitida<br>Stomatitida<br>Bolesti břicha<br>Dyspepsie<br>Zácpa<br>Nadýmání | Gastroenteritida<br>Ulcerace na jazyku<br>Gingivitida<br>Škytavka<br>Řhání<br>Sucho v ústech  |
| Poruchy jater a žlučových cest                      |   | Abnormální funkce jater   |   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Svědění<br>Kopřivka<br>Vyrážka<br>Nadměrné pocení | Bulózní erupce<br>Erytematózní vyrážka  | Makulopapulární vyrážka<br>Kožní poruchy  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |   | Artralgie<br>Myalgie<br>Skeletální bolest<br>Bolesti zad  | Bolest nohou<br>Hypertonie  |

| Třída orgánových systémů                  | Velmi časté                 | Časté   | Méně časté   |
|---|-----------------------------|---|--|
| Poruchy ledvin a močových cest            |                             |   | Hematurie<br>Močová inkontinence<br>Snížený proud moči<br>Polyurie<br>Abnormální funkce ledvin   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Zimnice<br>Horečka<br>Únava | Bolesti na prsou<br>Chřipkové příznaky<br>Mukozitida<br>Edémy v ústech<br>Edémy<br>Astenie<br>Malátnost<br>Pocit změny tělesné teploty<br>Reakce v místě vpichu<br>Bolest | Edém plic<br>Periferní edém<br>Periorbitální edém<br>Ulcerace sliznic<br>Podlitina v místě vpichu<br>Dermatitida v místě vpichu<br>Bolest v místě vpichu |

Nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh

Reakce související s infuzí: byly pozorovány následující závažné a někdy fatální reakce - bronchospasmus, hypoxie, synkopy, plicní infiltráty, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), zástavu dýchání, infarkt myokardu, arytmie, akutní srdeční insuficienci a srdeční zástavu. Po podání MabCampathu byly hlášeny závažné anafylaktické a jiné reakce hypersenzitivity včetně anafylaktického šoku a angioedému. Tyto příznaky mohou být zmírněny nebo se jim lze vyhnout využitím premedikace a postupným zvyšováním dávek (viz bod 4.4).

Infekce a infestace: závažné a někdy i fatální virové (např. adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)), bakteriální (včetně tuberkulózy a atypických mykobakterií, nokardií), infekce způsobené prvoky (např. toxoplazma gondii), a plísňové infekce (rhinocerebrální mukormykóza), včetně reaktivace latentních infekcí, se vyskytly během postmarketingového sledování. Doporučovaná protiinfekční profylaktická léčba se zdá být účinná v redukci rizika PCP a herpetických infekcí (viz bod 4.4).

Byly hlášeny EBV asociované lymfoproliferativní poruchy, v některých případech smrtelné.

Poruchy krve a lymfatického systému: byly hlášeny závažné reakce projevující se krvácením.

Poruchy imunitního systému: byly hlášeny závažné a někdy fatální autoimunní jevy zahrnující autoimunní hemolytickou anémii, autoimunní trombocytopenii, aplastickou anémii, Guillain Barré syndrom a jeho chronickou formu, chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatii. Pozitivní Coombsův test byl také pozorován. Hlášeny byly i případy s transfúzí související reakce štěpu proti hostiteli (TAGVHD).

Poruchy metabolismu a výživy: byl hlášen syndrom z lýzy tumoru s fatálním koncem.

Poruchy nervového systému: objevilo se intrakraniální krvácení s fatálním koncem u pacientů s trombocytopenií.

Srdeční poruchy: měštnavé srdeční selhání, kardiomyopatie a snížená ejekční frakce byly hlášeny u pacientů, kteří byli dříve léčeni potenciálně kardiotoxickými přípravky.

## 4.9 Předávkování

Pacientům byla opakovaně aplikována dávka až 240 mg MabCampathu. Četnost výskytu nežádoucích účinků stupně 3 a 4, jako je horečka, hypotenze a anémie může být u těchto pacientů vyšší. Pro MabCampath není známo specifické antidotum. Léčba zahrnuje vysazení MabCampathu a podpůrnou terapii.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC04.

Alemtuzumab je genetickým inženýrstvím humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka specifická pro 21-28 kD povrchový glykoprotein (CD52) lymfocytárních buněk vyjádřený primárně na povrchu normálních a maligních B a T lymfocytů periferní krve. Alemtuzumab vznikl vložением šesti komplementaritu determinujících oblastí z IgG2a krysí monoklonální protilátky do molekuly lidského IgG1 imunoglobulinu.

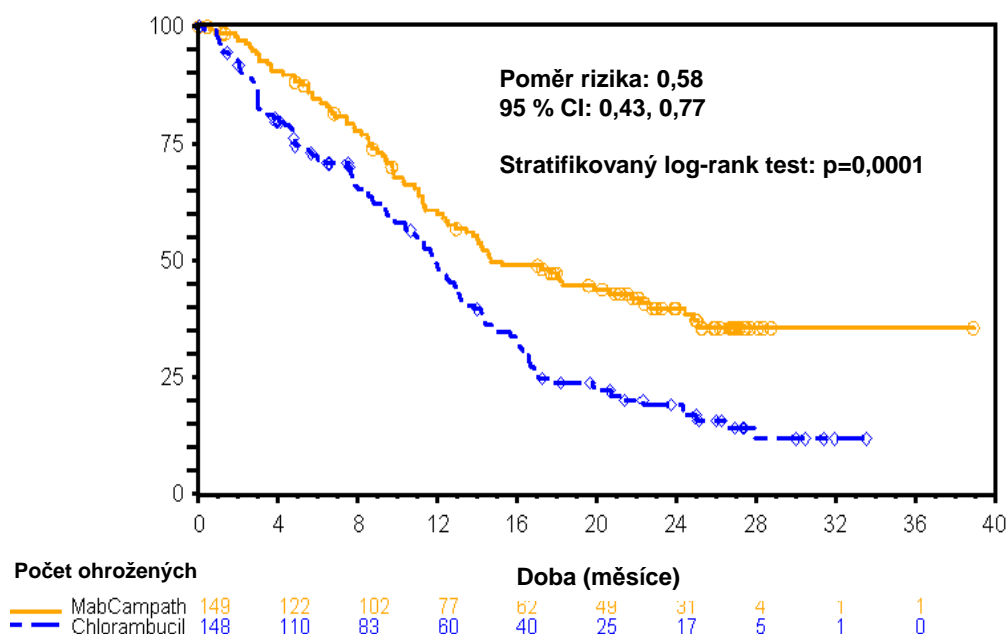
Alemtuzumab vyvolává rozpad lymfocytů vazbou na CD52, což je vysoce vyjádřený, nemodulující antigen přítomný na povrchu téměř všech B a T lymfocytů stejně jako monocytů, thymocytů a makrofágů. Protilátka vyvolá rozpad lymfocytů fixací komplementu a na protilátce závislou buněčnou cytotoxicitou. Antigen byl nalezen na malém procentu granulocytů (< 5%), ale nikoliv na erytrocytech nebo destičkách. Alemtuzumab nepoškozuje hematopoetické kmenové buňky ani progenitorové buňky.

#### Pacienti s B-CLL léčení v první linii

Bezpečnost a účinnost MabCampathu byla hodnocena v otevřené randomizované srovnávací studii fáze III u pacientů léčených v první linii (dříve neléčených) s chorobou B-CLL ve stadiu Rai I-IV, kteří potřebovali léčbu (Studie 4). Prokázalo se, že MabCampath byl účinnější než chlorambucil, měřeno podle délky přežití bez progresu choroby (PFS), což byl primární cíl (endpoint) studie (viz obr. 1).

Obr. 1: přežití bez progresu choroby u pacientů léčených v první linii (podle druhu léčby)

Odhadovaná  
pravděpodobnost



Mezi další cíle studie patřilo posouzení kompletní remise (CR) a celkové léčebné odpovědi (CR nebo parciální remise) podle kritérií NCIWG z roku 1996, doby trvání léčebné odpovědi, doby do alternativní léčby a bezpečnosti u obou léčených skupin.

Přehled pacientů léčených v první linii a výsledky

|  | Nezávislé posouzení výskytu a trvání odpovědi |                              |                |
|--|---|------------------------------|----------------|
|  | MabCampath<br>n=149                           | Chlorambucil<br>n=148        | Hodnota P      |
| Průměrný věk (v letech)  | 59  | 60                           | Neuplatňuje se |
| Onemocnění ve stadiu Rai III/IV  | 33,6 %  | 33,1 %                       | Neuplatňuje se |
| Celková léčebná odpověď  | 83,2 %  | 55,4 %                       | <0,0001*       |
| Kompletní remise   | 24,2 %  | 2,0 %                        | <0,0001*       |
| Negativní MRD ****   | 7,4 %   | 0,0 %                        | 0,0008*        |
| Parciální remise   | 59,1 %  | 53,4 %                       | Neuplatňuje se |
| Doba trvání léčebné odpovědi**,<br>kompletní remise (CR) nebo<br>parciální remise (PR)<br>(měsíce) | N=124<br>16,2<br>(11,5, 23,0)                 | N=82<br>12,7<br>(10,2, 14,3) | Neuplatňuje se |
| Median K-M (interval<br>spolehlivosti 95 %)  |   |                              |                |
| Doba do alternativní léčby (v<br>měsících)   | 23,3<br>(20,7, 31,0)                          | 14,7<br>(12,6, 16,8)         | 0,0001***      |
| Průměr K-M (interval<br>spolehlivosti 95 %)  |   |                              |                |

\*Pearsonův chí-kvadrát test nebo Exact test

\*\* Doba trvání nejlepší odpovědi

\*\*\* Test log-rank v třídění podle stadia Rai (stadium I-II proti stadiu III-IV)

\*\*\*\* Podle 4barevné průtokové cytometrie

### Cytogenetické analýzy u pacientů s B-CLL léčených v první linii:

Cytogenetický profil B-CLL je stále více považován za důležitou prognostickou informaci, protože může podle něj být předvídána reakce na určité druhy léčby. U pacientů léčených v první linii (n=282), u kterých byly ze studie 4 k dispozici výchozí cytogenetické (FISH) údaje, byly zjištěny chromozomální aberace u 82 %, zatímco normální karyotyp byl zjištěn u 18 %. Chromozomální aberace byly kategorizovány podle Döhnerova hierarchického modelu. Mezi pacienty užívajícími v první linii buď MabCampath nebo chlorambucil se vyskytovalo 21 pacientů s delecí 17 p, 54 pacientů s delecí 11 q, 34 pacientů s trisomií 12, 51 pacientů s normálním karyotypem a 67 pacientů s izolovanou delecí 13q.

Hodnota ORR byla lepší u pacientů s jakoukoli delecí 11q (87 % proti 29 %;  $p < 0,0001$ ) nebo izolovanou delecí 13q (91 % proti 62 %;  $p = 0,0087$ ), kteří byli léčeni MabCampathem v porovnání s chlorambucilem. Trend zlepšující se hodnoty ORR byl pozorován u pacientů s delecí 17p léčených MabCampathem (64 % proti 20 %;  $p = 0,0805$ ). Úplná remise byla také lepší u pacientů s izolovanou delecí 13q léčených MabCampathem (27 % proti 0 %;  $p = 0,0009$ ). Průměrná hodnota PFS byla lepší u pacientů s izolovanou delecí 13q léčených MabCampathem (24,4 proti 13,0 měsícům;  $p = 0,0170$  v dělení podle stadia Rai). Tendence ke zlepšování PFS byla pozorována u pacientů s delecí 17p, trisomií 12 a normálním karyotypem, avšak nebyla statisticky významná díky malé velikosti vzorku.

### Stanovení CMV metodou PCR:

V randomizované kontrolované studii u pacientů léčených v první linii (studie 4) byli pacienti ve skupině léčené MabCampathem testováni jednou týdně na CMV pomocí metody PCR (polymerázová řetězová reakce) od počátku po dokončení léčby a každé 2 týdny během prvních 2 měsíců po skončení léčby. V této studii byla asymptomatická pozitivní PCR pouze pro CMV zaznamenána u 77 z celkového počtu 147 pacientů (52,4 %) léčených MabCampathem; symptomatická infekce CMV byla méně častá a vyskytla se u 23 ze 147 pacientů léčených MabCampathem (16 %). Ve skupině léčené MabCampathem 36 ze 77 (46,8 %) pacientů s asymptomatickou PCR pozitivní CMV dostávalo antivirovou léčbu a u 47 z těchto 77 pacientů (61 %) byla léčba MabCampathem přerušena. Přítomnost asymptomatické pozitivní PCR pro CMV nebo symptomatické PCR pozitivní CMV infekce během léčby MabCampathem neměla zjizitelný účinek na délku přežití bez progresu choroby (PFS).

### Již dříve léčení pacienti s B-CLL:

Určení účinnosti MabCampathu je založeno na celkové odpovědi a na četnosti přežívání. V následující tabulce jsou shrnuty údaje dostupné ze tří nekontrolovaných B-CLL studií:

| Parametry účinnosti                | Studie 1   | Studie 2  | Studie 3   |
|------------------------------------|--|---|--|
| Počet pacientů                     | 93   | 32  | 24   |
| Diagnostická skupina               | B-CLL pacienti, kteří dostávali alkylační látku, a kteří nereagovali na fludarabin | B-CLL pacienti, u nichž nedošlo k odpovědi nebo u nichž došlo k relapsu po léčbě konvenční chemoterapií | B-CLL (plus PLL) pacienti, u nichž nedošlo k odpovědi nebo u nichž došlo k relapsu po léčbě fludarabinem |
| Průměrný věk (roky)                | 66   | 57  | 62   |
| Charakteristika nemoci (%)         |  |   |  |
| Rai stadium III/IV                 | 76   | 72  | 71   |
| B symptomy                         | 42   | 31  | 21   |
| Předchozí léčby (%):               |  |   |  |
| Alkylační látky                    | 100  | 100   | 92   |
| Fludarabin                         | 100  | 34  | 100  |
| Počet předchozích režimů (rozmezí) | 3 (2-7)  | 3 (1-10)  | 3 (1-8)  |
| Úvodní dávkovací schéma            | Pozvolné zvyšování ze 3 na 10 a dále na 30 mg                                      | Pozvolné zvyšování z 10 na 30 mg  | Pozvolné zvyšování z 10 na 30 mg   |

| <b>Parametry účinnosti</b>  | <b>Studie 1</b>    | <b>Studie 2</b>    | <b>Studie 3</b>    |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| Závěrečné dávkovací schéma  | 30 mg iv 3 x týdně | 30 mg iv 3 x týdně | 30 mg iv 3 x týdně |
| Celková četnost odpovědi (%)<br>(95% Interval spolehlivosti)                  | 33<br>(23-43)      | 21<br>(8-33)       | 29<br>(11-47)      |
| Kompletní odpověď   | 2                  | 0                  | 0                  |
| Částečná odpověď  | 31                 | 21                 | 29                 |
| Průměrné trvání odpovědi (měsíce)<br>(95% Interval spolehlivosti)             | 7<br>(5-8)         | 7<br>(5-23)        | 11<br>(6-19)       |
| Průměrná doba do nástupu odpovědi<br>(měsíce)<br>(95% Interval spolehlivosti) | 2<br>(1-2)         | 4<br>(1-5)         | 4<br>(2-4)         |
| Přežívání bez další progresse (měsíce)<br>(95% Interval spolehlivosti)        | 4<br>(3-5)         | 5<br>(3-7)         | 7<br>(3-9)         |
| Přežívání (měsíce):<br>(95% Interval spolehlivosti)                           |                    |                    |                    |
| Všichni pacienti  | 16 (12-22)         | 26 (12-44)         | 28 (7-33)          |
| Pacienti odpovídající na léčbu  | 33 (26-ND)         | 44 (28-ND)         | 36 (19-ND)         |

ND = nebylo dosaženo

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika byla popsána u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií z B-buněk (B-CLL), u kterých nebyla předchozí léčba analogy purinů úspěšná, a kteří ještě nikdy MabCampath nedostali. MabCampath byl podán 2 hodinovou intravenózní infuzí v doporučeném dávkovacím schématu, úvodní 3 mg a vzestup na 30 mg, 3 x týdně po dobu až 12 týdnů. Farmakokinetika MabCampathu sledovala 2kompartimentový model a vykazovala nelineární eliminační kinetiku. Po poslední 30 mg dávce byl průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu 0.15 l/kg (rozmezí: 0.1-0.4 l/kg), naznačující, že distribuce probíhala převážně v extracelulární tekutině a v plasmě. Systémová clearance poklesla po opakovaném podávání vzhledem k poklesu receptory zprostředkované clearance (ztráta CD52 receptorů v periférii). S opakovaným podáváním a následnou akumulací koncentrace v plasmě se rychlost eliminace přiblížila kinetice podle nulového vzorce. Po první 30 mg dávce byl poločas 8 hodin (rozmezí: 2-32 hodin) a po poslední 30 mg dávce byl poločas 6 dní (rozmezí: 1-14 dní). Koncentrace v rovnovážném stavu bylo dosaženo po přibližně 6 týdnech dávkování. Nebyl pozorován zjevný rozdíl mezi farmakokinetikou u mužů a žen ani vliv věku.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické hodnocení alemtuzumabu na zvířatech je omezeno na opici cynomolgus, protože u jiných druhů než u primátů antigen CD52 není vyjádřen.

U tohoto druhu byla lymfocytopenie nejobvyklejším účinkem souvisejícím s léčbou. Ve studiích s opakovanými dávkami byl pozorován lehce kumulativní účinek na stupeň deplece lymfocytů ve srovnání se studiem s jednorázovou dávkou. Deplece lymfocytů byla rychle reversibilní po ukončení podávání. Reversibilní neutropenie byla pozorovatelná po denním intravenózním nebo subkutánním podávání po dobu 30 dnů, ale nebyla pozorována po jednorázové dávce ani po denním podávání po dobu 14 dnů. Histopatologické nálezy ze vzorků kostní dřeně neukázaly žádné výrazné změny související s léčbou. Jednorázové intravenózní dávky 10 a 30 mg/kg způsobily střední až těžkou hypotenzi související s dávkou, doprovázenou lehkou tachykardií.

Vazba MabCampathu na Fab byla pozorována v lymfoidní tkáni a v mononukleárním fagocytárním systému. Výrazná Fab vazba byla rovněž pozorována v mužském pohlavním systému (epididymis, spermie, semenné vajíčky) a v kůži.

Další nálezy ve výše zmíněných studiích toxicity neposkytly žádné další informace významné pro klinické použití.

S MabCampathem nebyly prováděny žádné krátkodobé ani dlouhodobé studie na zvířatech zaměřené na kancerogenní a mutagenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu  
Polysorbát 80  
Chlorid draselný  
Dihydrogenfosforečnan draselný  
Chlorid sodný  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Nejsou známy inkompatibility s jinými léčivými přípravky. Další léčivé přípravky se však nemají přidávat k infuzi MabCampathu nebo současně podávat stejnou intravenózní infuzní hadičkou.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená ampulka: 3 roky.

*Rekonstituovaný roztok:* MabCampath neobsahuje žádnou antimikrobiální přísadu. MabCampath musí být použit během 8 hodin od naředění. Roztok může být uchováván při teplotě 15 °C-30 °C nebo v chladničce. Toto platí za podmínky, že naředění probíhá v přísně aseptických podmínkách a roztok je chráněn před světlem.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Čirá ampulka (sklo typu I) obsahující 3 ml koncentrátu

Velikost balení: 3 ampulky v krabičce.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před podáním je nutné prohlédnout obsah ampulky, neobsahuje-li částice nebo nedošlo-li k změně zbarvení. Jsou-li přítomny částice nebo je-li koncentrát zbarven, ampulku nelze použít.

MabCampath neobsahuje žádný antimikrobiální prostředek, doporučuje se proto použít aseptickou techniku při přípravě infuzního roztoku MabCampathu, naředěný infuzní roztok chránit před světlem a podat během 8 hodin od přípravy. Potřebné množství obsahu ampulky se přidá pomocí sterilního, málo



proteiny vázajícího, bezvláknového 5 µm filtru do 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/l (0,9%) nebo do infuzního roztoku (5%) glukózy. Je třeba jemným otáčením vaku roztok promíchat. Pozornost je třeba věnovat zachování sterility připraveného roztoku, protože neobsahuje žádné antimikrobiální prostředky.

Do infuzního roztoku s MabCampathem nelze přidávat jiné přípravky a tyto nesmí být aplikovány ani stejným infuzním setem (viz bod 4.5).

Při přípravě roztoku MabCampathu a při manipulaci s ním je třeba opatrnosti. Doporučuje se použít latexové rukavice a ochranné brýle jako ochranu před potřísněním v případě, že dojde k rozbití ampulky nebo jinému náhodnému vylití obsahu. Ženy, které jsou těhotné nebo plánují těhotenství, nesmí s MabCampathem manipulovat.

Je třeba dodržovat všechny postupy při manipulaci s přípravkem a při jeho likvidaci. Veškerý odpad a potřísněný materiál musí být spálen.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/01/193/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 06/07/2001

Datum posledního prodloužení registrace: 10/07/2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MabCampath 30 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje alemtuzumabum 30 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje alemtuzumabum 30 mg.

Alemtuzumab je genetickým inženýrstvím připravená humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka specifická pro 21-28 kD povrchový glykoprotein (CD52) lymfocytárních buněk. Protilátka je vytvářena kulturou suspenze savčích buněk v nutričním médiu (ovaria čínských křečků).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Bezbarvý až lehce nažloutlý koncentrát

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

MabCampath je indikován k léčbě pacientů s chronickou lymfocytární leukémií B-buněk (B-CLL), pro něž není vhodná chemoterapie fludarabinem v kombinaci.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

MabCampath musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s onkologickou léčbou.

#### Dávkování

Během prvního týdne léčby se podává MabCampath ve stupňovaných dávkách: 3 mg v den 1, 10 mg v den 2 a 30 mg v den 3, je-li každá dávka dobře snášena. Poté je doporučená dávka 30 mg denně aplikována třikrát týdně obden maximálně po dobu až 12 týdnů.

U většiny pacientů lze zvýšení dávky na 30 mg dosáhnout během 3-7 dnů. Pokud však dojde k akutní středně závažné až závažné nežádoucí reakci jako je např. hypotenze, rigor, horečka, dušnost, zimnice, vyrážky nebo bronchospasmus (některé z nich mohou být způsobeny uvolněním cytokinů) při dávce 3 mg nebo 10 mg, je nutno tyto dávky denně opakovat až do doby, kdy budou dobře snášeny, než se pokusíme o další stupňování dávky (viz bod 4.4).

Střední doba léčby byla 11,7 týdne v případě pacientů léčených v první linii a 9,0 týdnů u pacientů, kteří již byli léčeni dříve.

Jakmile pacient splní laboratorní a klinická kritéria kompletní remise, je MabCampath vysazen a pacient sledován. Dojde-li ke zlepšení (tzn. dosáhne se parciální remise nebo stabilizace nemoci) a pak následuje trvalý stav bez dalšího zlepšení po dobu 4 týdnů nebo déle, je MabCampath vysazen a pacient monitorován. Léčbu je třeba přerušit, dojde-li k prokazatelné progresi nemoci.

## Současně podávané léčivé přípravky

### Premedikace

Pacient musí být premedikován perorálně nebo nitrožilně podávanými steroidy, vhodným antihistaminikem a analgetikem 30–60 minut před každou infuzí MabCampathu během zvyšování dávky a dále tak, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.4).

### Profylaxe antibiotiky

Antibiotika a antivirové přípravky je nutno rutinně podávat všem pacientům v průběhu léčby a po ní (viz bod 4.4).

### Pokyny pro úpravu dávky

V případě závažné lymfopenie dané mechanismem působení MabCampathu se nedoporučují úpravy dávky.

Dojde-li k závažné infekci nebo projeví-li se těžká hematologická toxicita, je nutno léčbu MabCampathem přerušit, dokud se stav nezlepší. Léčbu MabCampathem se doporučuje přerušit, poklesne-li u pacienta počet krevních destiček na  $< 25\,000/\mu\text{l}$  nebo absolutní počet neutrofilů (ANC) klesne na  $< 250/\mu\text{l}$ . Léčba MabCampathem může pokračovat poté, co infekce nebo toxicita ustoupila. Léčbu MabCampathem je nutno trvale ukončit, pokud se objeví autoimunní anémie nebo autoimunní trombocytopenie. Následující tabulka ukazuje doporučený postup při modifikaci dávky po vzniku hematologické toxicity během léčby:

| <u>Hematologické hodnoty</u>  | <u>Úprava dávky*</u>  |
|---|---|
| ANC $< 250/\mu\text{l}$ a/nebo počet destiček $\leq 25\,000/\mu\text{l}$  |   |
| První výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 30 mg obnovit, jakmile ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ . |
| Druhý výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 10 mg obnovit, jakmile ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ a počet destiček $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ . |
| Třetí výskyt  | Přerušení léčby MabCampathem.   |
| snížení ANC a/nebo počtu krevních destiček na $\leq 50\%$ výchozí hodnoty u pacientů začínajících léčbu s výchozí hodnotou ANC $\leq 250/\mu\text{l}$ a/nebo výchozím počtem krevních destiček $\leq 25\,000/\mu\text{l}$ |   |
| První výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 30 mg obnovit, jakmile se hodnoty vrátí do výchozího stavu.                                     |
| Druhý výskyt  | Zastavit léčbu MabCampathem. Léčbu MabCampathem 10 mg obnovit, jakmile se hodnoty vrátí do výchozího stavu.                                     |
| Třetí výskyt  | Přerušení léčby MabCampathem.   |

\* Je-li léčba přerušena mezi dávkami na 7 a více dní, léčba se zahajuje MabCampathem 3 mg, zvýšit na 10 mg a poté na 30 mg dle tolerance

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti (více než 65 let)

Platí doporučení výše uvedená pro dospělé. Pacienty je třeba pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

### Pacienti s poruchou renální nebo hepatální funkce

Nebyly prováděny žádné studie.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku MabCampath u dětí mladších 17 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek MabCampath musí být připraven dle pokynů uvedených v bodě 6.6. Dávky se podávají intravenózní infuzí po dobu přibližně 2 hodin.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na alemtuzumab, myší proteiny nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku,
- aktivní systémová infekce,
- HIV,
- další aktivní malignity,
- těhotenství.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Akutní nežádoucí reakce, které se mohou projevit během úvodního zvyšování dávek na základě uvolnění cytokinů, zahrnují hypotenzi, zimnici/rigor, horečku, dušnost a vyrážky. Další reakce zahrnují nevolnost, kopřivku, zvracení, únavu, dyspnoe, bolest hlavy, svědění, průjem a bronchospasmus. Četnost reakcí na infuzi byla nejvyšší během prvního týdne léčby a během druhého a třetího týdne klesala, a to jak u pacientů léčených MabCampathem v první linii, tak i u pacientů léčených již dříve.

Jsou-li tyto projevy střední až těžké, dávkování pokračuje na stejné úrovni před zvýšením dávky s odpovídající premedikací do té doby, než je každá dávka dobře snášena. Je-li léčba vysazena na více než 7 dnů, MabCampath se znovu nasazuje postupným zvyšováním dávek.

U pacientů, kteří byli léčeni MabCampathem, se vyskytla přechodná hypotenze. Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s ischemickým onemocněním srdce, anginou pectoris a/nebo u pacientů léčených antihypertenzními léčivými přípravky. U těchto pacientů byl v souvislosti s infuzí MabCampathu pozorován infarkt myokardu a srdeční zástava.

Vyhodnocení a průběžné monitorování srdeční funkce (např. echokardiografie, tepovou frekvenci a tělesnou hmotnost) je potřebné zvážit u pacientů dříve léčených potenciálně kardiotoxickými agens.

Doporučuje se, aby tito pacienti byli premedikováni perorálními nebo intravenózními steroidy 30-60 minut před každou infuzí MabCampathu během zvyšování dávek a Je-li klinicky indikováno. Podávání steroidů je možné ukončit, jakmile je dosaženo zvýšení dávky. Navíc mohou být podána perorální antihistaminika, např. difenylhydramin 50 mg, a analgetika, např. paracetamol 500 mg. V případě, že akutní reakce při infuzi přetrvává, je možné prodloužit dobu infuze až na 8 hodin od naředění MabCampathu do infuzního roztoku.

Nevyhnutelně se dostaví hluboká deplece lymfocytů jako očekávaný farmakologický účinek MabCampathu, který může být dlouhodobý. Počty CD4 a CD8 T-buněk začínají stoupat od 8. – 12. týdne léčby a pokračují k úpravě až několik měsíců od ukončení léčby. U pacientů užívajících MabCampath v první linii obnovení hodnot CD4+ na  $\geq 200$  buněk/ $\mu$ l se objevilo do 6 měsíců po ukončení léčby, avšak 2 měsíce po skončení léčby byla průměrná hladina 183 buněk/ $\mu$ l. U již dříve

léčených pacientů užívajících MabCampath je průměrná doba k dosažení hladiny 200 buněk/ $\mu$ l 2 měsíce po poslední infuzi MabCampathu, ale může trvat více než 12 měsíců, než je dosaženo přibližných hodnot před léčbou. Pacient tak může být náchylnější k oportunním infekcím. Velmi se doporučuje antiinfekční profylaxe (např. trimethoprim/sulfamethoxazol 1 tableta dvakrát denně 3 krát týdně nebo jiná profylaxe proti pneumonii vyvolané *Pneumocystis jiroveci* (PCP) a účinný perorální antiherpetický přípravek, např. famciklovir 250 mg dvakrát denně). Profylaxe se zahájí během léčby a trvá nejméně 2 měsíce po ukončení léčby MabCampathem, nebo dokud počet CD4+ nedosáhne počtu 200 buněk/ $\mu$ l nebo více, podle toho, co nastane později.

Pokud pacient podstoupil léčbu zahrnující opakované vystavení chemoterapeutickým či biologickým látkám, existuje zvýšené riziko vzniku komplikací následkem infekce.

Vzhledem k možnosti reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfúzí (TAGVHD) je doporučeno, aby pacienti, kteří byli léčeni MabCampathem, dostali ozářené krevní přípravky.

Asymptomatická laboratorně pozitivní cytomegalovirová (CMV) virémie by neměla být vždy považována za závažnou infekci vyžadující přerušeni léčby. Průběžné klinické vyhodnocování by mělo být prováděno v případě symptomatické infekce CMV během léčby MabCampathem a nejméně po dobu 2 měsíců po jejím ukončení.

Přechodná neutropenie stupně 3 nebo 4 se vyskytuje velmi často během 5 - 8 týdne od zahájení léčby. Přechodná trombocytopenie stupně 3 nebo 4 se vyskytuje často během prvních 2 týdnů léčby a poté se u většiny pacientů začne zlepšovat. Proto je indikováno hematologické monitorování pacientů. Rozvine-li se těžká hematologická toxicita, léčbu MabCampathem je třeba přerušit do té doby, než dojde k jejímu vymizení. Poté může léčba pokračovat podle povahy hematologické toxicity (viz bod 4.2). Léčbu MabCampathem je nutno trvale ukončit, pokud se objeví autoimunní anémie nebo autoimunní trombocytopenie.

Během léčby MabCampathem je třeba sledovat pravidelně úplný krevní obraz a počet krevních destiček, rozvine-li se cytopenie, je třeba toto vyšetření provádět častěji.

Nepředpokládá se, že by pravidelné a systematické monitorování exprese CD52 bylo součástí rutinní klinické praxe. Je-li však zvažována opakovaná léčba, je vhodné přítomnost exprese CD52 potvrdit. Z údajů, které jsou k dispozici pro pacienty léčené MabCampathem v první linii, vyplývá, že v době progresu choroby nebo v době smrti nebyla ztráta exprese CD52 pozorována.

Pacient může dostat alergickou nebo hypersenzitivní reakci na MabCampath, na myší nebo chimerické monoklonální protilátky.

V případě reakce během podávání je nutné podat léčivé přípravky na léčbu reakcí hypersenzitivity a připravit se na zavedení urgentních opatření (viz bod 4.2).

Muži i ženy ve fertilním věku musí používat účinná antikoncepční opatření během léčby a 6 měsíců po ukončení léčby MabCampathem (viz bod 4.6 a 5.3).

Nebyly prováděny žádné studie zaměřené na vliv věku na vnímavost k MabCampathu a na jeho toxicitu. Obecně platí, že starší pacienti (více než 65 let) snášejí cytotoxickou terapii hůře než mladší jedinci. Vzhledem k tomu, že CLL se v této starší věkové skupině vyskytuje často, měli by tyto pacienti být pečlivě sledováni (viz bod 4.2). Ve studiích prováděných s pacienty léčenými v první linii a pacienty léčenými opakovaně nebyly pozorovány podstatné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti v souvislosti s věkem; nicméně rozsah vytvořených databází je dosud omezený.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přestože s MabCampathem nebyly prováděny žádné formální studie zaměřené na lékové interakce, žádné klinicky významné interakce MabCampathu s jinými přípravky nejsou známy. Protože MabCampath je rekombinantní lidský protein, meziléková interakce zprostředkovaná P450 se nepředpokládá. Přesto se nedoporučuje podávat MabCampath během 3 týdnů po jiné chemoterapeutické léčbě.

Přesto, že toto nebylo studováno, nedoporučuje se pacientovi podávat živé virové vakcíny nejméně po dobu 12 měsíců po léčbě MabCampathem. Schopnost vytvořit primární nebo anamnestickou humorální odpověď na jakoukoliv vakcínu nebyla studována.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

MabCampath je během těhotenství kontraindikován. Je známo, že lidský IgG prochází placentární bariérou. Stejně tak může procházet placentární bariérou i MabCampath a může tak potenciálně způsobit úbytek fetálních B a T lymfocytů. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s MabCampathem prováděny. Není známo, zda MabCampath může vyvolat poškození plodu, je-li podán těhotné ženě.

Ženy i muži ve fertilním věku musí používat účinná antikoncepční opatření během léčby MabCampathem a 6 měsíců po jejím ukončení (viz bod 5.3).

##### Kojení

Není známo, zda je MabCampath vylučován do mateřského mléka. Pokud je potřebná léčba, kojení musí být přerušeno během léčby a nejméně po dobu 4 týdnů po ukončení léčby MabCampathem.

##### Fertilita

Nebyly provedeny žádné definitivní studie hodnotící vliv prostředku MabCampath na fertilitu. Není známo, zda má prostředek MabCampath u lidí jakýkoli vliv na schopnost reprodukce (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zaměřené na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Je však třeba opatrnosti, protože byla zaznamenána zmatenost a somnolence.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené tabulky obsahují nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů, jak je uvádí MedDRA (MedDRA SOC). Četnosti jsou založeny na údajích z klinických studií. Pro popis jednotlivých reakcí a jejich synonym a souvisejících stavů byly vybrány nejvhodnější termíny MedDRA.

Tyto četnosti jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Nejsou k dispozici žádné informace pro události, ke kterým dojde s menší četností, a to vzhledem k velikosti studované populace pacientů;  $n = 147$  pro pacienty léčené v první linii a  $n = 149$  pro pacienty již dříve léčené.

Nejčastější nežádoucí reakce, které se pojí s použitím přípravku MabCampath jsou: reakce na infuzi (pyrexie, zimnice, hypotenze, kopřivka, nauzea, vyrážka, tachykardie, dyspnoe), cytopenie (neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie, anémie), infekce (CMV viremie, cytomegalovirová infekce a jiné infekce), gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, břišní bolest) a neurologické

subjektivní příznaky (insomnie, úzkost). Nejčastější vážné nežádoucí reakce jsou cytopenie, reakce na infuzi a imunosuprese/infekce.

Nežádoucí účinky u pacientů léčených v první linii

Bezpečnostní údaje pro pacienty s B-CLL léčené v první linii jsou založeny na nežádoucích účincích, které byly pozorovány během kontrolované randomizované studie na 147 zařazených pacientech, během které se podával MabCampath jako jediný lék v dávce 30 mg nitrožilně třikrát týdně po dobu max. 12 týdnů, včetně období zvyšování dávky. Přibližně 97 % pacientů léčených v první linii pociťovalo nežádoucí účinky; nejčastěji uváděné reakce u pacientů léčených v první linii se obvykle objevily v prvním týdnu léčby.

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky pozorované během léčby nebo do 30 dnů od ukončení léčby MabCampathem seřazeny v pořadí podle závažnosti od nejzávažnějších po nejméně závažné.

| <b>Třída orgánových systémů</b>     | <b>Velmi časté</b>                                   | <b>Časté</b>   | <b>Méně časté</b>  |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Infekce a parazitární onemocnění    | Cytomegalovirová virémie<br>Cytomegalovirová infekce | Pneumonie<br>Bronchitida<br>Faryngitida<br>Orální kandidóza                    | Sepse<br>Stafylokoková infekce<br>Tuberkulóza<br>Bronchopneumonie<br>Herpes ophthalmicus<br>Beta-hemolytická streptokoková infekce<br>Kandidóza<br>Genitální kandidóza<br>Infekce močových cest<br>Cystitida<br>Tinea kůže těla<br>Nazofaryngitida<br>Rinitida |
| Poruchy krve a lymfatického systému |  | Febrilní neutropenie<br>Neutropenie<br>Leukopenie<br>Trombocytopenie<br>Anémie | Agranulocytóza<br>Lymfopenie<br>Lymfadenopatie<br>Epistaxe   |
| Poruchy imunitního systému          |  |  | Anafylaktická reakce<br>Hypersenzitivita   |
| Poruchy metabolismu a výživy        |  | Úbytek tělesné hmotnosti   | Syndrom lýzy nádorových buněk<br>Hyperglykemie<br>Snížení množství celkových proteinů<br>Anorexie  |
| Psychiatrické poruchy               |  | Úzkost   |  |
| Poruchy nervového systému           |  | Synkopa<br>Závratě<br>Tremor<br>Parestézie                                     | Vertigo  |

| <b>Třída orgánových systémů</b>                      | <b>Velmi časté</b>  | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>  |
|--|---------------------|---|--|
|  |                     | Hypoestézie<br>Bolest hlavy                                   |  |
| Poruchy oka  |                     |   | Konjunktivitida  |
| Srdeční poruchy                                      |                     | Cyanóza<br>Bradykardie<br>Tachykardie<br>Sinusová tachykardie | Srdeční zástava<br>Infarkt myokardu<br>Angina pectoris<br>Fibrilace síní<br>Supraventrikulární arytmie<br>Sinusová bradykardie<br>Supraventrikulární extra systoly |
| Cévní poruchy  | Hypotenze           | Hypertenze  | Ortostatická hypotenze<br>Návaly horkosti<br>Zčervenání  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |                     | Bronchospazmus<br>Dyspnoe                                     | Hypoxie<br>Pleurální efúze<br>Dysfonie<br>Rinorea  |
| Gastrointestinální poruchy                           | Nevolnost           | Zvracení<br>Bolesti břicha                                    | Ileus<br>Orální potíže<br>Žaludeční potíže<br>Průjem   |
| Poruchy kůže a podkoží                               | Kopřivka<br>Vyrážka | Alergická dermatitida<br>Svědění<br>Nadměrné pocení<br>Erytém | Svědivá vyrážka<br>Makulární vyrážka<br>Erytematózní vyrážka<br>Dermatitida  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                     | Myalgie<br>Muskoskeletální bolest<br>Bolesti zad              | Bolest kostí<br>Artralgie<br>Bolest na prsou<br>Svalové křeče  |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                     |   | Snížený proud moči<br>Dysurie  |
| Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace    | Horečka<br>Zimnice  | Únava<br>Astenie  | Zánět sliznic<br>Erytém v místě vpichu<br>Lokalizovaný edém<br>Edém v místě vpichu<br>Malátnost  |

Byly hlášeny akutní reakce spojené s infuzí zahrnující horečku, mrazení, nauzea, zvracení, hypotenzi, slabost, vyrážku, kopřivku, dušnost, bolest hlavy, svědění a průjem. Většina těchto reakcí je mírné až střední závažnosti. Akutní reakce spojené s infuzí se obvykle objeví během prvního týdne léčby a jejich výskyt poté klesá. Reakce stupně 3 nebo 4 jsou po prvním týdnu méně časté.



### Nežádoucí účinky u již dříve léčených pacientů

Bezpečnostní údaje u již dříve léčených pacientů s B-CLL jsou založeny na výsledcích studie u 149 pacientů zařazených do single-arm studií MabCampathu (studie 1, 2 a 3). Více než 80 % již dříve léčených pacientů pociťovalo nežádoucí účinky; nejčastěji uváděné reakce se obvykle objevily v prvním týdnu léčby.

V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle závažnosti od nejzávažnějších po nejméně závažné.

| <b>Třída orgánových systémů</b>                                     | <b>Velmi časté</b>                            | <b>Časté</b>   | <b>Méně časté</b>   |
|---|---|--|---|
| Infekce a parazitární onemocnění                                    | Sepse<br>Pneumonie<br>Herpes simplex          | Cytomegalovirová infekce<br>Infekce<br>Pneumocystis jiroveci<br>Pneumonitida<br>Mykotická infekce<br>Kandidóza<br>Herpes zoster<br>Abscesy<br>Infekce močových cest<br>Sinusitida<br>Bronchitida<br>Infekce horních cest dýchacích<br>Faryngitida<br>Infekce | Bakteriální infekce<br>Virová infekce<br>Mykotická dermatitida<br>Laryngitida<br>Rinitida<br>Onychomykóza   |
| Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů) |   |  | Onemocnění podobné lymfomu  |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                 | Granulocytopenie<br>Trombocytopenie<br>Anémie | Febrilní neutropenie<br>Pancytopenie<br>Leukopenie<br>Lymfopenie<br>Purpura  | Aplazie kostní dřeně<br>Disseminovaná intravaskulární koagulace<br>Hemolytická anémie,<br>Snížený haptoglobin<br>Útlum kostní dřeně<br>Epistaxe<br>Krvácení z dásní<br>Abnormální hematologické hodnoty |
| Poruchy imunitního systému  |   |  | Alergická reakce<br>Závažné anafylaktické a další reakce hypersenzitivity   |
| Poruchy metabolismu a výživy  | Anorexie                                      | Hyponatrémie<br>Hypokalcémie<br>Úbytek na hmotnosti<br>Dehydratace<br>Žízeň  | Hypokalémie<br>Zhoršení diabetes mellitus   |

| <b>Třída orgánových systémů</b>            | <b>Velmi časté</b>                                | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>   |
|--|---|---|---|
| Psychiatrické poruchy                      |   | Zmatenost<br>Úzkost<br>Deprese<br>Somnolence<br>Nespavost   | Depersonalizace<br>Poruchy osobnosti<br>Abnormální myšlení<br>Impotence<br>Nervozita  |
| Poruchy nervového systému                  | Bolest hlavy                                      | Vertigo<br>Závratě<br>Tremor<br>Parestézie<br>Hypoestézie<br>Hyperkinéze<br>Ztráta chuti                                  | Synkopa<br>Abnormální chůze<br>Dystonie<br>Hyperestézie<br>Neuropatie<br>Změna vnímání chuti  |
| Poruchy oka                                |   | Konjunktivitida   | Endoftalmitida  |
| Poruchy ucha a labyrintu                   |   |   | Hluchota<br>Ušní šelesty  |
| Srdeční poruchy                            |   | Palpitace<br>Tachykardie  | Srdeční zástava<br>Infarkt myokardu<br>Fibrilace síní<br>Supraventrikulární tachykardie<br>Arytmie<br>Bradykardie<br>Abnormální EKG |
| Cévní poruchy                              | Hypotenze   | Hypertenze<br>Vasospasmus<br>Zrudnutí   | Periferní ischemie  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Dyspnoe   | Hypoxie<br>Hemoptýza<br>Bronchospasmus<br>Kašel   | Stridor<br>Napětí v krku<br>Pulmonální infiltrace<br>Pleurální výpotek<br>Snížení šelestů při dýchání<br>Dýchací obtíže             |
| Gastrointestinální poruchy                 | Zvracení<br>Nevolnost<br>Průjem                   | Gastrointestinální krvácení<br>Ulcerativní stomatitida<br>Stomatitida<br>Bolesti břicha<br>Dyspepsie<br>Zácpa<br>Nadýmání | Gastroenteritida<br>Ulcerace na jazyku<br>Gingivitida<br>Škytavka<br>Řhání<br>Sucho v ústech  |
| Poruchy jater a žlučových cest             |   | Abnormální funkce jater   |   |
| Poruchy kůže a podkoží                     | Svědění<br>Kopřivka<br>Vyrážka<br>Nadměrné pocení | Bulózní erupce<br>Erytematózní vyrážka  | Makulopapulární vyrážka<br>Kožní poruchy  |

| <b>Třída orgánových systémů</b>                      | <b>Velmi časté</b>          | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>  |
|--|-----------------------------|---|--|
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                             | Artralgie<br>Myalgie<br>Skeletální bolest<br>Bolesti zad  | Bolest nohou<br>Hypertonie   |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |                             |   | Hematurie<br>Močová inkontinence<br>Snížený proud moči<br>Polyurie<br>Abnormální funkce ledvin   |
| Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace    | Zimnice<br>Horečka<br>Únava | Bolesti na prsou<br>Chřipkové příznaky<br>Mukozitida<br>Edémy v ústech<br>Edémy<br>Astenie<br>Malátnost<br>Pocit změny tělesné teploty<br>Reakce v místě vpichu<br>Bolest | Edém plic<br>Periferní edém<br>Periorbitální edém<br>Ulcerace sliznic<br>Podlitina v místě vpichu<br>Dermatitida v místě vpichu<br>Bolest v místě vpichu |

Nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh

Reakce související s infuzí: byly pozorovány následující závažné a někdy fatální reakce - bronchospasmus, hypoxie, synkopy, plicní infiltráty, syndrom akutní respirační tísně (ARDS), zástavu dýchání, infarkt myokardu, arytmiie, akutní srdeční insuficienci a srdeční zástavu. Po podání MabCampathu byly hlášeny závažné anafylaktické a jiné reakce hypersenzitivity, včetně anafylaktického šoku a angioedému. Tyto příznaky mohou být zmírněny nebo se jim lze vyhnout využitím premedikace a postupným zvyšováním dávek (viz bod 4.4).

Infekce a infestace: závažné a někdy i fatální virové (např. adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)), bakteriální (včetně tuberkulózy a atypických mykobakterií, nocardiozy), infekce způsobené prvoky (např. toxoplazma gondii), a plísňové infekce (rhinocerebrální mukormykóza), včetně reaktivace latentních infekcí, se vyskytly během postmarketingového sledování. Doporučená protiinfekční profylaktická léčba se zdá být účinná v redukci rizika PCP a herpetických infekcí (viz bod 4.4).

Byly hlášeny EBV asociované lymfoproliferativní poruchy, v některých případech smrtelné.

Poruchy krve a lymfatického systému: byly hlášeny závažné reakce projevující se krvácením.

Poruchy imunitního systému: byly hlášeny závažné a někdy fatální autoimunní jevy zahrnující autoimunní hemolytickou anémii, autoimunní trombocytopenii, aplastickou anémii, Guillain Barré syndrom a jeho chronickou formu, chronickou zánětlivou demyelinizační polyradikuloneuropatii. Pozitivní Coombsův test byl také pozorován. Hlášeny byly i případy s transfúzí související reakce štěpu proti hostiteli (TAGVHD).

Poruchy metabolismu a výživy: byl hlášen syndrom z lýzy tumoru s fatálním koncem.

Poruchy nervového systému: objevilo se intrakraniální krvácení s fatálním koncem u pacientů s trombocytopenií.

Srdeční poruchy: městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie a snížená ejekční frakce byly hlášeny u pacientů, kteří byli dříve léčeni potenciálně kardiotoxickými přípravky.

#### **4.9 Předávkování**

Pacientům byla opakovaně aplikována dávka až 240 mg MabCampathu. Četnost výskytu nežádoucích účinků stupně 3 a 4, jako je horečka, hypotenze a anémie může být u těchto pacientů vyšší. Pro MabCampath není známo specifické antidotum. Léčba zahrnuje vysazení MabCampathu a podpůrnou terapii.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC04.

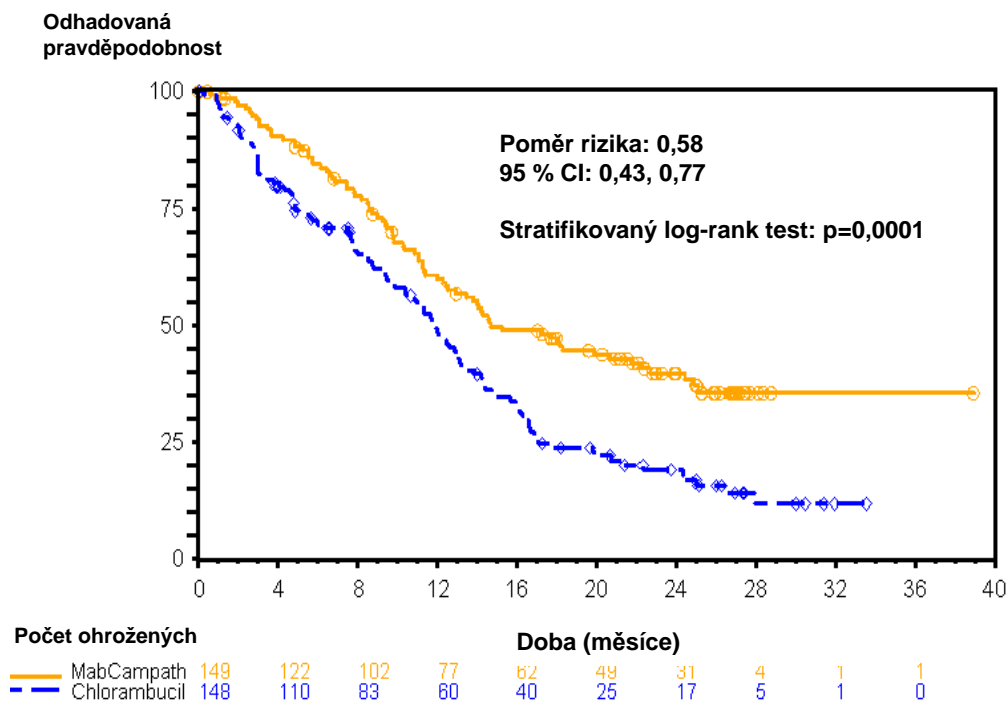
Alemtuzumab je genetickým inženýrstvím humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka specifická pro 21-28 kD povrchový glykoprotein (CD52) lymfocytárních buněk vyjádřený primárně na povrchu normálních a maligních B a T lymfocytů periferní krve. Alemtuzumab vznikl vložением šesti komplementaritu determinujících oblastí z IgG2a krysí monoklonální protilátky do molekuly lidského IgG1 imunoglobulinu.

Alemtuzumab vyvolává rozpad lymfocytů vazbou na CD52, což je vysoce vyjádřený, nemodulující antigen přítomný na povrchu téměř všech B a T lymfocytů stejně jako monocytů, thymocytů a makrofágů. Protilátka vyvolá rozpad lymfocytů fixací komplementu a na protilátce závislou buněčnou cytotoxicitou. Antigen byl nalezen na malém procentu granulocytů (< 5%), ale nikoliv na erytrocytech nebo destičkách. Alemtuzumab nepoškozuje hematopoetické kmenové buňky ani progenitorové buňky.

#### Pacienti s B-CLL léčeni v první linii

Bezpečnost a účinnost MabCampathu byla hodnocena ve fázi III otevřené randomizované srovnávací studie u pacientů léčených v první linii (dříve neléčených) s chorobou B-CLL ve stadiu Rai I-IV, kteří potřebovali léčbu (Studie 4). Prokázalo se, že MabCampath byl účinnější než chlorambucil, měřeno podle délky přežití bez progresu choroby (PFS), což byl primární cíl (endpoint) studie (viz obr. 1).

Obr. 1: přežití bez progresu choroby u pacientů léčených v první linii (podle druhu léčby)



Mezi další cíle studie patřilo posouzení kompletní remise (CR) a celkové léčebné odpovědi (CR nebo parciální remise) podle kritérií NCIWG z roku 1996, doby trvání léčebné odpovědi, doby do alternativní léčby a bezpečnosti u obou léčených skupin.

Přehled pacientů léčených v první linii a výsledky

|   | Nezávislý průzkum rychlosti a doby trvání reakce |                              |                |
|---|--|------------------------------|----------------|
|   | MabCampath<br>n=149                              | Chlorambucil<br>n=148        | Hodnota P      |
| Průměrný věk (v letech)   | 59   | 60                           | Neuplatňuje se |
| Onemocnění ve stadiu Rai III/IV   | 33,6 %   | 33,1 %                       | Neuplatňuje se |
| Celková léčebná odpověď   | 83,2 %   | 55,4 %                       | <0,0001*       |
| Kompletní remise  | 24,2 %   | 2,0 %                        | <0,0001*       |
| Negativní MRD ****  | 7,4 %  | 0,0 %                        | 0,0008*        |
| Parciální remise  | 59,1 %   | 53,4 %                       | Neuplatňuje se |
| Doba trvání léčebné odpovědi**,<br>kompletní remise (CR) nebo<br>parciální remise (PR) **<br>(měsíce) | N=124<br>16,2<br>(11,5, 23,0)                    | N=82<br>12,7<br>(10,2, 14,3) | Neuplatňuje se |
| Median K-M (interval<br>spolehlivosti 95 %)   |  |                              |                |
| Doba do alternativní léčby (v<br>měsících)  | 23,3<br>(20,7, 31,0)                             | 14,7<br>(12,6, 16,8)         | 0,0001***      |
| Průměr K-M (interval<br>spolehlivosti 95 %)   |  |                              |                |

\*Pearsonův chí-kvadrát test nebo Exact test

\*\* Doba trvání nejlepší odpovědi

\*\*\* Test log-rank v třídění podle stadia Rai (stadium I-II proti stadiu III-IV)

\*\*\*\* Podle 4barevné průtokové cytometrie

### Cytogenetické analýzy u poprvé léčených pacientů na B-CLL:

Cytogenetický profil choroby B-CLL je stále více považován za důležitou prognostickou informaci, protože může podle něj být předvídána reakce na určité druhy léčby. U poprvé pacientů léčených v první linii (n=282), u kterých byly ze studie 4 k dispozici výchozí cytogenetické (FISH) údaje, byly zjištěny chromozomální aberace u 82 %, zatímco normální karyotyp byl zjištěn u 18 %.

Chromozomální aberace byly kategorizovány podle Döhnerova hierarchického modelu. Mezi pacienty užívajícími v první linii užívajícími buď MabCampath nebo chlorambucil se vyskytovalo 21 pacientů s delecí 17p, 54 pacientů s delecí 11q, 34 pacientů s trisomií 12, 51 pacientů s normálním karyotypem a 67 pacientů s izolovanou delecí 13q.

Hodnota ORR byla lepší u pacientů s jakoukoli delecí 11q (87 % proti 29 %;  $p < 0,0001$ ) nebo izolovanou delecí 13q (91 % proti 62 %;  $p = 0,0087$ ), kteří byli léčeni MabCampathem v porovnání s chlorambucilem. Trend zlepšující se hodnoty ORR byl pozorován u pacientů s delecí 17p léčených MabCampathem (64 % proti 20 %;  $p = 0,0805$ ). Úplná remise byla také lepší u pacientů s izolovanou delecí 13q léčených MabCampathem (27 % proti 0 %;  $p = 0,0009$ ). Průměrná hodnota PFS byla lepší u pacientů s izolovanou delecí 13q léčených MabCampathem (24,4 proti 13,0 měsícům;  $p = 0,0170$  v dělení podle stadia Rai). Tendence ke zlepšování PFS byla pozorována u pacientů s delecí 17p, trisomií 12 a normálním karyotypem, avšak nebyla statisticky významná díky malé velikosti vzorku.

### Stanovení CMV metodou PCR:

V randomizované kontrolované studii u pacientů léčených v první linii (studie 4) byli pacienti ve skupině léčené MabCampathem testováni jednou týdně na CMV pomocí metody PCR (polymerázová řetězová reakce) od počátku po dokončení léčby a každé 2 týdny během prvních 2 měsíců po skončení léčby. V této studii byla asymptomatická pozitivní PCR pouze pro CMV zaznamenána u 77 z celkového počtu 147 pacientů (52,4 %) léčených MabCampathem; symptomatická infekce CMV byla méně častá a vyskytla se u 23 ze 147 pacientů léčených MabCampathem (16 %). Ve skupině léčené MabCampathem 36 ze 77 (46,8 %) pacientů s asymptomatickou PCR pozitivní CMV dostávalo antivirovou léčbu a u 47 z těchto 77 pacientů (61 %) byla léčba MabCampathem přerušena. Přítomnost asymptomatické pozitivní PCR pro CMV nebo symptomatické PCR pozitivní CMV infekce během léčby MabCampathem neměla zjizitelný účinek na počet přežití bez progresu choroby (PFS).

### Již dříve léčení pacienti s B-CLL:

Určení účinnosti MabCampathu je založeno na celkové odpovědi a na četnosti přežívání. V následující tabulce jsou shrnuty údaje dostupné ze tří nekontrolovaných B-CLL studií:

| Parametry účinnosti                | Studie 1   | Studie 2  | Studie 3   |
|------------------------------------|--|---|--|
| Počet pacientů                     | 93   | 32  | 24   |
| Diagnostická skupina               | B-CLL pacienti, kteří dostávali alkylační látku, a kteří nereagovali na fludarabin | B-CLL pacienti, u nichž nedošlo k odpovědi nebo u nichž došlo k relapsu po léčbě konvenční chemoterapií | B-CLL (plus PLL) pacienti, u nichž nedošlo k odpovědi nebo u nichž došlo k relapsu po léčbě fludarabinem |
| Průměrný věk (roky)                | 66   | 57  | 62   |
| Charakteristika nemoci (%)         |  |   |  |
| Rai stadium III/IV                 | 76   | 72  | 71   |
| B symptomy                         | 42   | 31  | 21   |
| Předchozí léčby (%):               |  |   |  |
| Alkylační látky                    | 100  | 100   | 92   |
| Fludarabin                         | 100  | 34  | 100  |
| Počet předchozích režimů (rozmezí) | 3 (2-7)  | 3 (1-10)  | 3 (1-8)  |
| Úvodní dávkovací schéma            | Pozvolné zvyšování ze 3 na 10 a dále na 30 mg                                      | Pozvolné zvyšování z 10 na 30 mg  | Pozvolné zvyšování z 10 na 30 mg   |

| <b>Parametry účinnosti</b>  | <b>Studie 1</b>    | <b>Studie 2</b>    | <b>Studie 3</b>    |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|
| Závěrečné dávkovací schéma  | 30 mg iv 3 x týdně | 30 mg iv 3 x týdně | 30 mg iv 3 x týdně |
| Celková četnost odpovědi (%)<br>(95% Interval spolehlivosti)                  | 33<br>(23-43)      | 21<br>(8-33)       | 29<br>(11-47)      |
| Kompletní odpověď   | 2                  | 0                  | 0                  |
| Částečná odpověď  | 31                 | 21                 | 29                 |
| Průměrné trvání odpovědi (měsíce)<br>(95% Interval spolehlivosti)             | 7<br>(5-8)         | 7<br>(5-23)        | 11<br>(6-19)       |
| Průměrná doba do nástupu odpovědi<br>(měsíce)<br>(95% Interval spolehlivosti) | 2<br>(1-2)         | 4<br>(1-5)         | 4<br>(2-4)         |
| Přežívání bez další progresse (měsíce)<br>(95% Interval spolehlivosti)        | 4<br>(3-5)         | 5<br>(3-7)         | 7<br>(3-9)         |
| Přežívání (měsíce):<br>(95% Interval spolehlivosti)                           |                    |                    |                    |
| Všichni pacienti  | 16 (12-22)         | 26 (12-44)         | 28 (7-33)          |
| Pacienti odpovídající na léčbu  | 33 (26-ND)         | 44 (28-ND)         | 36 (19-ND)         |

ND = nebylo dosaženo

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika byla popsána u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií z B-buněk (B-CLL), u kterých nebyla předchozí léčba analogy purinů úspěšná, a kteří ještě nikdy MabCampath nedostali. MabCampath byl podán 2 hodinovou intravenózní infuzí v doporučeném dávkovacím schématu, úvodní 3 mg a vzestup na 30 mg, 3 x týdně po dobu až 12 týdnů. Farmakokinetika MabCampathu sledovala 2kompartimentový model a vykazovala nelineární eliminační kinetiku. Po poslední 30 mg dávce byl průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu 0.15 l/kg (rozmezí: 0.1-0.4 l/kg), naznačující, že distribuce probíhala převážně v extracelulární tekutině a v plasmě. Systémová clearance poklesla po opakovaném podávání vzhledem k poklesu receptory zprostředkované clearance (ztráta CD52 receptorů v periférii). S opakovaným podáváním a následnou akumulací koncentrace v plasmě se rychlost eliminace přiblížila kinetice podle nulového vzorce. Po první 30 mg dávce byl poločas 8 hodin (rozmezí: 2-32 hodin) a po poslední 30 mg dávce byl poločas 6 dní (rozmezí: 1-14 dní). Koncentrace v rovnovážném stavu bylo dosaženo po přibližně 6 týdnech dávkování. Nebyl pozorován zjevný rozdíl mezi farmakokinetikou u mužů a žen ani vliv věku.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické hodnocení alemtuzumabu na zvířatech je omezeno na opici cynomolgus, protože u jiných druhů než u primátů antigen CD52 není vyjádřen.

U tohoto druhu byla lymfocytopenie nejobvyklejším účinkem souvisejícím s léčbou. Ve studiích s opakovanými dávkami byl pozorován lehce kumulativní účinek na stupeň deplece lymfocytů ve srovnání se studii s jednorázovou dávkou. Deplece lymfocytů byla rychle reversibilní po ukončení podávání. Reversibilní neutropenie byla pozorovatelná po denním intravenózním nebo subkutánním podávání po dobu 30 dnů, ale nebyla pozorována po jednorázové dávce ani po denním podávání po dobu 14 dnů. Histopatologické nálezy ze vzorků kostní dřeně neukázaly žádné výrazné změny související s léčbou. Jednorázové intravenózní dávky 10 a 30 mg/kg způsobily střední až těžkou hypotenzi související s dávkou, doprovázenou lehkou tachykardií.

Vazba MabCampathu na Fab byla pozorována v lymfoidní tkáni a v mononukleárním fagocytárním systému. Výrazná Fab vazba byla rovněž pozorována v mužském pohlavním systému (epididymis, spermie, semenné vajíčky) a v kůži.

Další nálezy ve výše zmíněných studiích toxicity neposkytly žádné další informace významné pro klinické použití.

S MabCampathem nebyly prováděny žádné krátkodobé ani dlouhodobé studie na zvířatech zaměřené na kancerogenní a mutagenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu  
Polysorbát 80  
Chlorid draselný  
Dihydrogenfosforečnan draselný  
Chlorid sodný  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Vodu na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Nejsou známy inkompatibility s jinými léčivými přípravky. Další léčivé přípravky by se však nemají přidávat k infuzi MabCampathu nebo současně podávat stejnou intravenózní infuzní hadičkou.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky.

*Rekonstituovaný roztok:* MabCampath neobsahuje žádnou antimikrobiální přísadu. MabCampath musí být použit během 8 hodin od naředění. Roztok může být uchovávan při teplotě 15 °C-30 °C nebo v chladničce. Toto platí za podmínky, že naředění probíhá v přísně aseptických podmínkách a roztok je chráněn před světlem.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Čirá injekční lahvička (sklo typu I) s gumovou zátkou obsahující 1 ml koncentrátu

Velikost balení: 3 injekční lahvičky v krabičce.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před podáním je nutné prohlédnout obsah injekční lahvičky, neobsahuje-li částice nebo nedošlo-li k změně zabarvení. Jsou-li přítomny částice nebo je-li koncentrát zabarven, injekční lahvičku nelze použít.

MabCampath neobsahuje žádný antimikrobiální prostředek, doporučuje se proto použít aseptickou techniku při přípravě infuzního roztoku MabCampathu, naředěný infuzní roztok chránit před světlem a podat během 8 hodin od přípravy. Potřebné množství obsahu injekční lahvičky se přidá do 100 ml



infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo do infuzního roztoku (5%) glukózy. Je třeba jemným otáčením vaku roztok promíchat. Pozornost je třeba věnovat zachování sterility připraveného roztoku, protože neobsahuje žádné antimikrobiální prostředky.

Do infuzního roztoku s MabCampathem nelze přidávat jiné přípravky a tyto nesmí být aplikovány ani stejným infuzním setem (viz bod 4.5).

Při přípravě roztoku MabCampathu a při manipulaci s ním je třeba opatrnosti. Doporučuje se použít latexové rukavice a ochranné brýle jako ochranu před potřísněním v případě, že dojde k rozbití ampulky nebo jinému náhodnému vylití obsahu. Ženy, které jsou těhotné nebo plánují těhotenství, nesmí s MabCampathem manipulovat.

Je třeba dodržovat všechny postupy při manipulaci s přípravkem a při jeho likvidaci. Veškerý odpad a potřísněný materiál musí být spálen.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/01/193/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 06/07/2001  
Datum posledního prodloužení registrace: 10/07/2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ SARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

Přípavek již není registrován

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Genzyme Flanders bvba  
Cipalstraat 8  
2440 Geel  
Belgické

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstrasse 178  
D-13342 Berlín  
Německo

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NĚ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží kompetentnímu státnímu orgánu ke schválení podrobnou informační brožuru.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byl všem lékařům, kteří předepisují MabCampath, poskytnut informační balíček pro profesionály, který obsahuje následující položky:

- Informační brožura
- Souhrn údajů o přípravku (SPC), příbalová informace a označení na obalu

## **Klíčové prvky, které je třeba zahrnout do informační brožury**

- Riziko oportunní infekce, zejména CMV virémie
- Doporučení, aby nebyla prováděna vakcinace živými vakcínami nejméně po dobu 12 měsíců následujících po léčbě MabCampathem
- Riziko infuzních reakcí
  - Potřeba premedikace
  - Že má být během podávání k dispozici léčba reakcí z přecitlivělosti, včetně opatření pro resuscitaci
  - Že je riziko infuzních reakcí nejvyšší v prvním týdnu léčby
  - Že pokud je reakce středně závažná nebo závažná, je třeba pokračovat ve stejných dávkách (tzn. bez zvyšování dávky) až do doby, než bude příslušná dávka dobře tolerována
  - Že pokud je léčba přerušena na více než 7 dní, je pak třeba při opětovném podávání MabCampathu postupně zvyšovat dávku

### **• DALŠÍ PODMÍNKY**

Pokud CHMP nspecifikuje jinak, držitel rozhodnutí o registraci bude pokračovat v předkládání ročních periodických zpráv o bezpečnosti léčivého přípravku.

#### *Plán řízení rizik*

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje, že uskuteční studie a další činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny ve verzi 3.3 plánu řízení rizik (RMP) uvedeného v modulu 1.8.2. žádosti o registraci, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik
- Do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik)
- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky

Přípavek již není registrován

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Přípavek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MabCampath 10 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Alemtuzumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml obsahuje alemtuzumabum 10 mg.  
Jedna ampulka obsahuje alemtuzumabum 30 mg

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ostatní látky:  
Dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Ampulky 3 x 3 ml  
30 mg /3 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku najdete v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý potřísněný nebo odpadní materiál musí být likvidován spálením.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/01/193/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařsky předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA AMPULCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

MabCampath 10 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Alemtuzumabum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

30 mg/3 ml

**6. JINÉ**

Přípavek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MabCampath 30 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Alemtuzumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml obsahuje alemtuzumabum 30 mg.  
Jedna injekční lahvička obsahuje alemtuzumabum 30 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ostatní látky:  
Dihydrát dinatrium-edetátu, polysorbát 80, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Injekční lahvičky 3 x 1 ml  
30 mg /ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP  
Dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku najdete v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý potřísněný nebo odpadní materiál musí být likvidován spálením.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

EU/1/01/193/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařsky předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA AMPULCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

MabCampath 30 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Alemtuzumabum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

30 mg/ ml

**6. JINÉ**

Přípavek již není registrován

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### MabCampath 10 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Alemtuzumabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je MabCampath a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MabCampath užívat
3. Jak se MabCampath užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak MabCampath uchovávat
6. Další informace

#### 1. CO JE MABCAMPATH A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

MabCampath se používá k léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL), rakoviny lymfocytů (typ bílých krvinek). Používá se u pacientů, pro které není vhodná kombinovaná léčba, zahrnující fludarabin (jiný lék používaný k léčbě leukémie).

Alemtuzumab, léčivá látka přípravku MabCampath, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátka je protilátka (typ bílkoviny), která byla vyvinuta za účelem rozpoznání a navázání na určitou strukturu (nazývanou antigen), která se nachází v určitých buňkách těla. V případě nemoci CLL je produkováno příliš mnoho lymfocytů. Alemtuzumab byl navržen tak, aby se navázal na glykoprotein (protein, který je potažený molekulami cukru), který se nachází na povrchu lymfocytů. Výsledkem této vazby je odumírání lymfocytů a to pomáhá v léčbě CLL.

#### 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE MABCAMPATH UŽÍVAT

**Neužívejte MabCampath, jestliže:**

- jste alergický/á na alemtuzumab nebo na bílkoviny podobného původu nebo na kteroukoli další složku přípravku MabCampath (viz bod 6. „Další informace“). Váš lékař Vás bude informovat
- máte nějakou infekci
- jste HIV pozitivní
- máte další aktivní zhoubný nádor
- jste těhotná (viz také „Těhotenství“).

**Zvláštní opatření při použití MabCampathu je zapotřebí:**

Když **poprvé dostanete** MabCampath, můžete pocítit nežádoucí účinky již velmi brzy po první infuzi (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Tyto účinky budou postupně mizet v průběhu pokračování léčby.

## Rovněž Vám mohou být podány

- **steroidy, antihistaminika nebo analgetika** (léčba horečky), která napomohou ke zmírnění některých nežádoucích účinků.

Dávka MabCampathu nebude zvýšena, dokud se tyto příznaky nezmírní.

Léčba MabCampathem může snížit Vaši přirozenou odolnost vůči infekci

- a proto můžete dostat **antibiotika** nebo **antivirovou** léčbu, která Vám zajistí zvláštní ochranu.

V průběhu léčby MabCampathem a alespoň 2 měsíce po ní se podrobíte vyšetření na symptomy virové infekce určitého typu, zvané *CMV (cytomegalovirus)*.

## Lékař Vás bude pečlivě sledovat, pokud

- trpíte **onemocněními srdce nebo bolestmi na hrudi**, případně užíváte-li léky na snížení **vysokého krevního tlaku**, protože léčba MabCampathem může způsobit zhoršení těchto onemocnění.  
U pacientů s těmito stavy může existovat zvýšené riziko srdečního infarktu.
- jste byli v minulosti léčeni **chemoterapií** nebo **běžnými léky** s vysokým rizikem možného poškození srdce, při užívání MabCampathu lékař může chtít monitorovat Vaše srdeční funkce (EKG, srdeční frekvenci a tělesnou hmotnost).
- máte další nežádoucí účinky vyvolané užíváním MabCampathu, většinou poruchy týkající se krve. Lékař bude pravidelnými vyšetřeními a odebráním krevních vzorků k analýze pečlivě sledovat výsledky léčby a Vaše pokroky.
- je Vám více než 65 let, protože můžete přípravek snášet hůře než ostatní pacienti.

Během podávání infuze může dojít k **alergické reakci nebo reakci z přecitlivělosti** na roztok MabCampathu, zejména v důsledku proteinu, který je v něm obsažen. Pokud tento stav nastane, bude jej lékař léčit.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených přípravkem MabCampath se po **transfuzi** jakéhokoli krevního derivátu mohou vyskytnout smrtelné reakce, doporučujeme před podáním transfuze projednat s lékařem možnost **ozáření krevního derivátu**. Pokud se u vás po transfuzi projeví jakékoli neobvyklé příznaky, informujte svého lékaře.

Nedoporučuje se podávat přípravek MabCampath dětem do 17 let věku nebo pacientům, kteří mají poruchu funkce ledvin nebo jater.

## Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Je třeba vždy informovat lékaře, jestliže užíváte nebo jste v nedávné minulosti užíval(a) jiné léky, a to i takové, které nejsou na lékařský předpis.

Především **nesmíte** dostat MabCampath dříve než za tři týdny po **jiné protinádorové léčbě**.

Dále byste neměl(a) být očkován(a) živými virovými vakcínami během léčby a nejméně 12 měsíců po jejím skončení. Před jakýmkoliv očkovaním se poradte se svým lékařem.

## Těhotenství

MabCampath nesmí být podáván těhotným pacientkám, a proto pokud:

- jste těhotná nebo si myslíte, že byste těhotná mohla být, musíte okamžitě informovat lékaře.
- jste muž či žena ve fertilním věku, musíte používat účinnou antikoncepční metodu před zahájením léčby, během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby.

## Kojení

Když zahájíte léčbu, musíte přerušit kojení a nesmíte začít znovu kojit dříve než za 4 týdny po skončení léčby a vždy až po poradě s lékařem.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly prováděny žádné studie sledující účinek MabCampathu na schopnost řídit nebo používat stroje. Je však třeba opatrnosti, protože byl pozorován výskyt zmatenosti a ospalosti. Měli byste požádat svého lékaře o radu.

## 3. JAK SE MABCAMPATH UŽÍVÁ

MabCampath se podává do jedné z Vašich žil prostřednictvím kapací infuze (viz rovněž „informace určené pro lékaře nebo zdravotnické pracovníky“).

Pokaždé, když budete MabCampath dostávat, bude trvat asi 2 hodiny, než se veškerý roztok dostane do krve.

Léčba MabCampathem může pokračovat až **12 týdnů** v závislosti na její úspěšnosti.

**V prvním týdnu** bude lékař dávku MabCampathu pomalu zvyšovat, aby se snížila pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků a aby Vaše tělo MabCampath lépe snášelo.

Pokud pocítíte nežádoucí účinky, budou opakovány menší počáteční dávky do té doby, dokud se nežádoucí účinky nezmírní nebo nevymizí. Lékař Vás bude pečlivě sledovat po celou dobu léčby a rozhodne, jak velké dávky MabCampathu jsou vhodné.

### Jestliže je podáno více přípravku MabCampath, než je doporučeno

Pokud pocítíte nežádoucí účinky, lékař Vás bude léčit podle potřeby.

## 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek MabCampath nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Lékař Vám může podat další léky nebo změnit dávku, a tím pomoci zmírnění nežádoucích účinků (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MabCampath užívat“).**

**Vyskytly se závažné nežádoucí účinky**, zahrnující obtíže při dýchání, zánět plic, výraznou dušnost, mdloby, srdeční záchvat, snížení počtu červených krvinek a krevních destiček, infekce, krvácení do mozku (nitrolební krvácení), které vedly k úmrtí. Choroby spojené s nadměrně aktivním imunitním systémem, který útočí na vaše vlastní tělo, mohou vést k nízkému počtu erytrocytů, trombocytů a/nebo leukocytů a mohou způsobit nervové poruchy, které mohou být fatální. **Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, informujte neprodleně svého lékaře.**



Testování navíc prokázalo možnost přítomnosti protilátek, které mohou zničit červené krvinky (Coombsův test).

**Velmi časté** nežádoucí účinky (pozorovány nejméně u 1 z každých 10 pacientů léčených v klinických studiích):

**Obvykle se jeden nebo více těchto účinků objeví v prvním týdnu po zahájení léčby.**

- horečka, zimnice/třesavka, pocení, nevolnost, zvracení, nízký krevní tlak, snížený počet bílých/červených krvinek, infekce včetně zánětu plic a otravy krve, podráždění a/nebo puchýře v ústech, snížený počet krevních destiček, únava, vyrážka, svědění, červené oteklé léze na kůži, dušnost, bolest hlavy, průjem a ztráta chuti k jídlu.

Obvykle jde pouze o mírné nebo středně závažné problémy, které se během léčby postupně zmírňují.

**Časté** nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 z každých 100 pacientů léčených v klinických studiích):

- vysoký krevní tlak, rychlý nebo pomalý tep srdce, pocit, že Vaše srdce cválá, spasmus krevních cév
- zrudnutí v obličeji, modřiny na kůži
- změny vnímání chuti
- snížené vnímání hmatu
- závratě, pocit točení hlavy, omdlívání, roztřesené pohyby, pocit neklidu
- zánět očí (např. zánět spojivek)
- pocit píchání nebo pálení na kůži
- poruchy činnosti jater, zácpa, poruchy trávení, nadýmání
- zánět, podráždění a/nebo tíseň na plicích, v hrdle a/nebo v dutinách, nedostatečné okysličení orgánů, kašel, vykašlávání krve
- krvácení v oblasti břicha (např. do žaludku a střeva)
- reakce v místě injekce včetně zarudnutí, otoku, bolesti, podlitiny, zánětu
- celkový pocit nevolnosti, slabost, bolest v různých částech těla (svaly, záda, hrudník, kosti, klouby, žaludek a střeva)
- úbytek na váze, dehydratace, žízeň, otoky dolních částí nohou, pocity změny teploty, nízké hladiny vápníku nebo sodíku v krvi
- chřipkové příznaky
- abscesy, kožní zarudnutí nebo alergické kožní reakce, puchýře na kůži
- zmatenost, úzkost, deprese, nespavost

**Méně časté** nežádoucí účinky (postihující 1 až 10 z každých 1000 pacientů léčených v klinických studiích):

- poruchy funkce kostní dřeně
- onemocnění srdce (srdeční zástava, srdeční infarkt, srdeční městnání, nepravidelná akce srdeční)
- onemocnění krve (poruchy srážení, snížení obsahu bílkovin, snížená hladina draslíku)
- vysoký obsah cukru v krvi, zhoršení cukrovky
- krvácení z dásní a jejich zánět, puchýře na jazyku, krvácení z nosu
- tekutina na plicích, dýchací obtíže, ostrý zvuk při dýchání, výtok z nosu, abnormální nález na plicích, onemocnění lymfatických uzlin
- nervozita, poruchy myšlení
- otoky kolem očí
- zvonění v uších, hluchota
- škytavka, říhání
- chrapot
- poruchy funkce ledvin
- paralýza tenkého střeva

- impotence
- vratkost, zvýšené napětí ve svalech
- neobvyklé zvýšení nebo změněná citlivost na dotyk
- abnormální vnímání/pocity nebo pohyb
- bolest při močení, snížený proud moči, zvýšení frekvence močení, krev v moči, neschopnost udržet moč
- syndrom z rozpadu nádoru (metabolická porucha, která může začít bolestmi v boku a nálezem krve v moči)

Pokud se některý z nežádoucích účinků zhorší nebo všimnete-li si jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK MABCAMPATH UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte MabCampath po uplynutí doby použitelnosti (EXP) uvedené na krabici a nálepce na ampulce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

MabCampath musí být použit během 8 hodin od naředění. Během této doby je možné jej skladovat při teplotě mezi 15 až 30 °C a nebo v chladničce.

Nepoužívejte MabCampath, pokud si před podáním všimnete, že obsahuje částice nebo se změnilo jeho zbarvení.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Váš zdravotník zlikviduje přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co MabCampath obsahuje

Léčivou látkou je alemtuzumab.

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

**Pomocnými** látkami jsou dihydrát edetanu disodného, polysorbát 80, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, voda na injekci.

### Jak MabCampath vypadá a co obsahuje toto balení

MabCampath je koncentrát pro přípravu infuzního roztoku ve skleněných ampulkách.

Jedno balení MabCampathu obsahuje 3 ampulky.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

## Výrobce

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlín, Německo.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

### **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 (United Kingdom),  
Tel: +44 1865 405200

## **Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Následující informace je určena pouze pro lékaře nebo zdravotnické pracovníky:**

Během prvního týdne léčby se podává 3 mg MabCampathu v den 1, 10 mg v den 2 a poté 30 mg v den 3, jsou-li dávky dobře snášeny. Poté bude MabCampath podáván v dávce 30 mg denně třikrát týdně obden po dobu až 12 týdnů.

Před podáním je nutno prohlédnout obsah ampulky, neobsahuje-li částice nebo nedošlo-li k změně zabarvení. Obsahuje-li roztok částice nebo je-li zabarven, potom nelze ampulku použít.

MabCampath neobsahuje antimikrobiální prostředky, proto se při přípravě MabCampathu pro intravenózní infuzi doporučuje použít aseptickou techniku a podat naředěný infuzní roztok během 8 hodin od přípravy a chránit jej před světlem. Potřebné množství obsahu ampulek se přidá pomocí sterilního, málo proteiny vázajícího, bezvláknového 5 µm filtru do 100 ml 9 mg/ml (0,9%) infuzního roztoku chloridu sodného nebo do infuzního roztoku glukózy (5%). Mírným otáčením vaku se roztok promíchá. Zajištění sterility připraveného roztoku musí být věnována pozornost, protože roztok neobsahuje žádnou antimikrobiální přísadu.

Do infuzního roztoku s MabCampathem nelze přidávat jiné přípravky a nesmí být aplikovány ani stejným infuzním setem.

Při přípravě roztoku MabCampathu a při manipulaci s ním je třeba velké opatrnosti. Doporučuje se použít latexové rukavice a ochranné brýle, aby se zabránilo potřísnění v případě, že dojde k rozbití ampulky nebo jinému náhodnému rozlití jejího obsahu. Ženy, které jsou těhotné nebo těhotenství plánují, nemají s MabCampathem pracovat.

Je třeba dodržovat všechny postupy při manipulaci s přípravkem a při jeho likvidaci. Veškerý potřísněný materiál a odpad musí být spálen.

Přípavek již není registrován

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### MabCampath 30 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Alemtuzumabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je MabCampath a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MabCampath užívat
3. Jak se MabCampath užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak MabCampath uchovávat
6. Další informace

#### 1. CO JE MABCAMPATH A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

MabCampath se používá k léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL), rakoviny lymfocytů (typ bílých krvinek). Používá se u pacientů, pro které není vhodná kombinovaná léčba, zahrnující fludarabin (jiný lék používaný k léčbě leukémie).

Alemtuzumab, léčivá látka přípravku MabCampath, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátka je protilátka (typ bílkoviny), která byla vyvinuta za účelem rozpoznání a navázání na určitou strukturu (nazývanou antigen), která se nachází v určitých buňkách těla. V případě nemoci CLL je produkováno příliš mnoho lymfocytů. Alemtuzumab byl navržen tak, aby se navázal na glykoprotein (protein, který je potažený molekulami cukru), který se nachází na povrchu lymfocytů. Výsledkem této vazby je odumírání lymfocytů a to pomáhá v léčbě CLL.

#### 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE MABCAMPATH UŽÍVAT

**Neužívejte MabCampath, jestliže:**

- jste alergický/á na alemtuzumab nebo na bílkoviny podobného původu nebo na kteroukoli další složku přípravku MabCampath (viz bod 6. „Další informace“). Váš lékař Vás bude informovat
- máte nějakou infekci
- jste HIV pozitivní
- máte další aktivní zhoubný nádor
- jste těhotná (viz také „Těhotenství“).

**Zvláštní opatření při použití přípravku MabCampath je zapotřebí**

Když **poprvé dostanete** MabCampath, můžete pocítit nežádoucí účinky již velmi brzy po první infuzi (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Tyto účinky budou postupně mizet v průběhu pokračování léčby.

## Rovněž Vám mohou být podány

- **steroidy, antihistaminika nebo analgetika** (léčba horečky), která napomohou ke zmírnění některých nežádoucích účinků.

Dávka MabCampathu nebude zvýšena, dokud se tyto příznaky nezmírní.

Léčba MabCampathem může snížit Vaši přirozenou odolnost vůči infekci,

- a proto můžete dostat **antibiotika** nebo **antivirovou** léčbu, která Vám zajistí zvláštní ochranu.

V průběhu léčby MabCampathem a alespoň 2 měsíce po ní se podrobíte vyšetření na symptomy virové infekce určitého typu, zvané *CMV (cytomegalovirus)*.

## Lékař Vás bude pečlivě sledovat, pokud

- trpíte **onemocněními srdce nebo bolestmi na hrudi**, případně užíváte-li léky na snížení **vysokého krevního tlaku**, bude Vás lékař pečlivě sledovat, protože léčba MabCampathem může způsobit zhoršení těchto onemocnění.  
U pacientů s těmito stavy může existovat zvýšené riziko srdečního infarktu.
- jste byli v minulosti léčeni **chemoterapií** nebo **běžnými léky** s vysokým rizikem možného poškození srdce, při užívání MabCampathu Vás lékař může chtít monitorovat Vaše srdeční funkce (EKG, srdeční frekvenci a tělesnou hmotnost).
- máte další nežádoucí účinky vyvolané užíváním MabCampathu, většinou poruchy týkající se krve. Lékař bude pravidelnými vyšetřeními a odebíráním krevních vzorků k analýze pečlivě sledovat výsledky léčby a Vaše pokroky.
- je Vám více než 65 let, protože můžete přípravek snášet hůře než ostatní pacienti.

Během podávání infuze může dojít k **alergické reakci nebo reakci z přecitlivělosti** na roztok MabCampathu, zejména v důsledku proteinu, který je v něm obsažen. Pokud u Vás tento stav nastane, bude jej lékař léčit.

Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených přípravkem MabCampath se po **transfuzi** jakéhokoli krevního derivátu mohou vyskytnout smrtelné reakce, doporučujeme před podáním transfuze projednat s lékařem možnost **ozáření krevního derivátu**. Pokud se u vás po transfuzi projeví jakékoli neobvyklé příznaky, informujte svého lékaře.

Nedoporučuje se podávat přípravek MabCampath dětem do 17 let věku nebo pacientům, kteří mají poruchu funkce ledvin nebo jater.

## Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Je třeba vždy informovat lékaře, jestliže užíváte nebo jste v nedávné minulosti užíval(a) jiné léky, a to i takové, které nejsou na lékařský předpis.

Především **nesmíte** dostat MabCampath dříve než za tři týdny po **jiné protinádorové léčbě**.

Dále byste neměl(a) být očkovan(a) živými virovými vakcínami během léčby a nejméně 12 měsíců po jejím skončení. Před jakýmkoliv očkováním se poradte se svým lékařem.

## Těhotenství

MabCampath nesmí být podáván těhotným pacientkám, a proto pokud:

- jste těhotná nebo si myslíte, že byste těhotná mohla být, musíte okamžitě informovat lékaře.
- jste muž či žena ve fertilním věku, musíte používat účinnou antikoncepční metodu před zahájením léčby, během léčby a po dobu 6 měsíců po skončení léčby.

## Kojení

Když zahájíte léčbu, musíte přerušit kojení a nesmíte začít znovu kojit dříve než za 4 týdny po skončení léčby a vždy až po poradě s lékařem.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly prováděny žádné studie sledující účinek MabCampathu na schopnost řídit nebo používat stroje. Je však třeba opatrnosti, protože byl pozorován výskyt zmatenosti a ospalosti. Měli byste požádat svého lékaře o radu.

## 3. JAK SE MABCAMPATH UŽÍVÁ

MabCampath se podává do jedné z Vašich žil prostřednictvím kapací infuze (viz rovněž „informace určené pro lékaře nebo zdravotnické pracovníky“).

Pokaždé, když budete MabCampath dostávat, bude trvat asi 2 hodiny, než se veškerý roztok dostane do krve.

Léčba MabCampathem může pokračovat až **12 týdnů** v závislosti na její úspěšnosti.

**V prvním týdnu** bude lékař dávku MabCampathu pomalu zvyšovat, aby se snížila pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků a aby Vaše tělo MabCampath lépe snášelo.

Pokud pocítíte nežádoucí účinky, budou opakovány menší počáteční dávky do té doby, dokud se nežádoucí účinky nezmírní nebo nevymizí. Lékař Vás bude pečlivě sledovat po celou dobu léčby a rozhodne, jak velké dávky MabCampathu jsou vhodné.

### **Jestliže je podáno více přípravku MabCampath, než je doporučeno**

Pokud pocítíte nežádoucí účinky, lékař Vás bude léčit podle potřeby.

## 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek MabCampath nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Lékař Vám může podat další léky nebo změnit dávku a tím pomoci zmírnění nežádoucích účinků (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete MabCampath užívat“).**

**Vyskytly se závažné nežádoucí účinky**, zahrnující obtíže při dýchání, zánět plic, výraznou dušnost, mdloby, srdeční záchvat, snížení počtu červených krvinek a krevních destiček, infekce, krvácení do mozku (nitrolební krvácení), které vedly k úmrtí. Choroby spojené s nadměrně aktivním imunitním systémem, který útočí na vaše vlastní tělo, mohou vést k nízkému počtu erytrocytů, trombocytů a/nebo leukocytů a mohou způsobit nervové poruchy, které mohou být fatální. **Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, informujte neprodleně svého lékaře.**

Testování navíc prokázalo možnost přítomnosti protilátek, které mohou zničit červené krvinky (Coombsův test).

**Velmi časté** nežádoucí účinky (pozorovány nejméně u 1 z každých 10 pacientů léčených v klinických studiích):

**Obvykle se jeden nebo více těchto účinků objeví v prvním týdnu po zahájení léčby.**

- horečka, zimnice, třesavka, pocení, nevolnost, zvracení, nízký krevní tlak, snížený počet bílých/červených krvinek, infekce včetně zánětu plic a otravy krve, podráždění a/nebo puchýře v ústech, snížený počet krevních destiček, únava, vyrážka, svědění, červené oteklé léze na kůži, dušnost, bolest hlavy, průjem a ztráta chuti k jídlu.

Obvykle jde pouze o mírné nebo středně závažné problémy, které se během léčby postupně zmírňují.

**Časté** nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 z každých 100 pacientů léčených v klinických studiích):

- vysoký krevní tlak, rychlý nebo pomalý tep srdce, pocit, že Vaše srdce cválá, spasmus krevních cév
- zrudnutí v obličeji, modřiny na kůži
- změny vnímání chuti
- snížené vnímání hmatu
- závratě, pocit točení hlavy, omdlívání, roztřesené pohyby, pocit neklidu
- zánět očí (např. zánět spojivek)
- pocit píchání nebo pálení na kůži
- poruchy činnosti jater, zácpa, poruchy trávení, nadýmání
- zánět, podráždění a/nebo tíseň na plicích, v hrdle a/nebo v dutinách, nedostatečné okysličení orgánů, kašel, vykašlávání krve
- krvácení v oblasti břicha (např. do žaludku a střeva)
- reakce v místě injekce včetně zarudnutí, otoku, bolesti, podlitiny, zánětu
- celkový pocit nevolnosti, slabost, bolest v různých částech těla (svaly, záda, hrudník, kosti, klouby, žaludek a střeva)
- úbytek na váze, dehydratace, žízeň, otoky dolních částí nohou, pocity změny teploty, nízké hladiny vápníku nebo sodíku v krvi
- chřipkové příznaky
- abscesy, kožní zarudnutí nebo alergické kožní reakce, puchýře na kůži
- zmatenost, úzkost, deprese, nespavost

**Méně časté** nežádoucí účinky (postihují 1 až 10 z každých 1000 pacientů léčených v klinických studiích):

- poruchy funkce kostní dřeně
- onemocnění srdce (srdeční zástava, srdeční infarkt, srdeční městnání, nepravidelná akce srdeční)
- onemocnění krve (poruchy srážení, snížení obsahu bílkovin, snížená hladina draslíku)
- vysoký obsah cukru v krvi, zhoršení cukrovky
- krvácení z dásní a jejich zánět, puchýře na jazyku, krvácení z nosu
- tekutina na plicích, dýchací obtíže, ostrý zvuk při dýchání, výtok z nosu, abnormální nález na plicích, onemocnění lymfatických uzlin
- nervozita, poruchy myšlení
- otoky kolem očí
- zvonění v uších, hluchota
- škytavka, říhání
- chrapot
- poruchy funkce ledvin
- paralýza tenkého střeva



- impotence
- vratkost, zvýšené napětí ve svalech
- neobvyklé zvýšení nebo změněná citlivosti na dotyk
- abnormální vnímání/pocity nebo pohyb
- bolest při močení, snížený proud moči, zvýšení frekvence močení, krev v moči, neschopnost udržet moč
- syndrom z rozpadu nádoru (metabolická porucha, která může začít bolestmi v boku a nálezem krve v moči)

Pokud se některý z nežádoucích účinků zhorší nebo všimnete-li si jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. JAK MABCAMPATH UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte MabCampath po uplynutí doby použitelnosti (EXP) uvedené na krabici a nálepce na injekční lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

MabCampath musí být použit během 8 hodin od naředění. Během této doby je možné jej skladovat při teplotě mezi 15 až 30 °C a nebo v chladničce.

Nepoužívejte MabCampath, pokud si před podáním všimnete, že obsahuje částice nebo se změnilo jeho zbarvení.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Váš zdravotník zlikviduje přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co MabCampath obsahuje

Léčivou látkou je alemtuzumab.

Jeden ml obsahuje 30 mg alemtuzumabu. Každá injekční lahvička obsahuje 30 mg alemtuzumabu.

**Pomocnými** látkami jsou dihydrát edetanu disodného, polysorbát 80, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, voda na injekci.

### Jak MabCampath vypadá a co obsahuje toto balení

MabCampath je koncentrát pro přípravu infuzního roztoku ve skleněných injekčních lahvičkách.

Jedno balení MabCampathu obsahuje 3 injekční lahvičky.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

## Výrobce

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

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

Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13342 Berlín, Německo.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

### **België/Belgique/Belgien/Luxemburg/Luxembourg**

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

### **Italia/Malta**

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

### **България**

Джензайм ЕООД  
Тел. +359 2 971 1001

### **Magyarország**

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

### **Česká Republika/Slovenská Republika/ Slovenija**

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

### **Nederland**

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

### **Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/Ísland**

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

### **Österreich**

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

### **Deutschland**

Genzyme GmbH,  
Tel: +49 610236740

### **Polska/Eesti/Latvija/Lietuva**

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

### **Ελλάδα/Κύπρος**

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

### **Portugal**

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

### **España**

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

### **România**

Genzyme Biopharma SRL  
Tel: +40 212 43 42 28

### **France**

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

### **United Kingdom/Ireland**

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

## **Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Během prvního týdne léčby se podává 3 mg MabCampathu v den 1, 10 mg v den 2 a poté 30 mg v den 3, jsou-li dávky dobře snášeny. Poté bude MabCampath podáván v dávce 30 mg denně třikrát týdně obden po dobu až 12 týdnů.

Před podáním je nutno prohlédnout obsah injekční lahvičky, neobsahuje-li částice nebo nedošlo-li k změně zabarvení. Obsahuje-li roztok částice nebo je-li zabarven, potom nelze injekční lahvičku použít.

MabCampath neobsahuje antimikrobiální prostředky, proto se při přípravě MabCampathu pro intravenózní infuzi doporučuje použít aseptickou techniku a podat naředěný infuzní roztok během 8 hodin od přípravy a chránit jej před světlem. Potřebné množství obsahu injekčních lahviček se přidá do 100 ml 9 mg/ml (0,9%) infuzního roztoku chloridu sodného nebo do infuzního roztoku glukózy (5%). Mírným otáčením vaku se roztok promíchá. Zajištění sterility připraveného roztoku musí být věnována pozornost, protože roztok neobsahuje žádnou antimikrobiální přísadu.

Do infuzního roztoku s MabCampathem nelze přidávat jiné přípravky a nesmí být aplikovány ani stejným infuzním setem.

Při přípravě roztoku MabCampathu a při manipulaci s ním je třeba velké opatrnosti. Doporučuje se použít latexové rukavice a ochranné brýle, aby se zabránilo potřísnění v případě, že dojde k rozbití injekční lahvičky nebo jinému náhodnému rozlití jejího obsahu. Ženy, které jsou těhotné nebo těhotenství plánují, by neměly s MabCampathem pracovat.

Je třeba dodržovat všechny postupy při manipulaci s přípravkem a při jeho likvidaci. Veškerý potřísněný materiál a odpad musí být spálen.

Přípavek již není registrován