

Medicinal product no longer authorised

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

MabCampath 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 10 mg alemtuzumab 10 ml.  
Hver ampulle inneholder 30 mg alemtuzumab .

Alemtuzumab er et genmanipulert og humanisert IgG1 kappa monoklonalt antistoff spesifikt for et 21-28 kD lymfocytt celleoverflateglykoprotein (CD52). Antistoffet er fremstilt i en suspensjonskultur av pattedyrceller (Chinese Hamster-ovarian) dyrket i et næringsmedium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.  
Fargeløst til lett gult konsentrat.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

MabCampath er indisert i behandlingen av pasienter med kronisk lymfatisk B-celle leukemi (B-KLL) der kombinasjonsbehandling med fludarabin og annen kjemoterapi ikke er egnet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MabCampath skal administreres under veiledning av lege med erfaring i kreftbehandling.

#### Dosering

I løpet av den første behandlingsuken skal MabCampath gis i opptrappende doser: 3 mg på dag 1, 10 mg på dag 2 og 30 mg på dag 3, forutsatt at hver dose tolereres godt. Deretter er den anbefalte dose 30 mg daglig, gitt 3 ganger i uken på alternerende ukedager i opptil maksimalt 12 uker.

Hos de fleste pasienter kan doseopptrapping til 30 mg oppnås i løpet av 3-7 dager. Skulle likevel akutte moderate til alvorlige bivirkninger oppstå grunnet cytokinfrigjøring (hypotensjon, frysninger, feber kortpustethet, frostanfall, utslett og bronkospasme) ved enten 3 mg eller 10 mg dosenivå, skal disse dosene gjentas daglig inntil de tolereres godt før videre doseopptrapping forsøkes (se pkt. 4.4).

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 11,7 uker for førstelinjepasienter og 8,0 uker for pasienter som var behandlet tidligere.

Med en gang en pasient tilfredsstiller alle laboratoriemessige og kliniske kriterier for en komplett behandlingsrespons, skal MabCampath-behandlingen innstilles og pasienten overvåkes. Dersom en pasient blir bedre (dvs. oppnår en delvis respons eller stabilisering av sykdommen) og så når et platå uten videre forbedring i løpet av 4 uker eller mer, skal MabCampath-behandlingen innstilles og pasienten overvåkes. Behandlingen skal avsluttes dersom der er tegn til sykdomsprogresjon.

## Samtidige legemidler

## Premedisinering

Pasienter skal premedisineres med orale eller intravenøse steroider, et egnet antihistamin og smertestillende midler i 30-60 minutter før enhver infusjon med MabCampath under doseøkingsperioden og deretter etter klinisk behov (se pkt. 4.4).

## Profylaktiske antibiotika

Antibiotika og antiviralia skal gis rutinemessig til alle pasienter under og etter behandling (se pkt. 4.4).

## Retningslinjer for doseendringer

Det finnes ingen anbefalinger om doseendringer ved alvorlig lymfopeni basert på MabCampaths virkningsmekanisme.

Dersom alvorlig infeksjon eller kraftig hematologisk toksisitet oppstår skal MabCampath avbrytes inntil tilstanden er under kontroll. Det er anbefalt at MabCampath avbrytes hos pasienter hvor platetallet faller til  $< 25\ 000/\mu\text{l}$  eller som har absolutt neutrofil tall (ANC) på  $< 250/\mu\text{l}$ . MabCampath-behandling kan gjenopptas etter at infeksjonen eller toksisiteten har gått over. MabCampath må seponeres permanent dersom det forekommer autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni. Den påfølgende tabellen viser anbefalt prosedyre for dosemodifikasjon dersom hematologisk toksisitet oppstår under behandling:

<b>Hematologiske verdier</b>	<b>Dosemodifikasjon*</b>
ANC $< 250$ /( $l$ ) og/eller blodplatetall $\leq 25\ 000$ /( $l$ )	
Første gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 30 mg når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og plateantallet $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ .
Andre gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 10 mg når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og plateantallet $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ .
Tredje gang	Avbryt MacCampath-behandlingen.
Ved et $\geq 50\%$ fall fra baselineverdien hos pasienter som starter opp behandlingen med en baseline for ANC $\leq 250$ /( $l$ ) og/eller en baseline for blodplatetall $\leq 25000$ /( $l$ ).	
Første gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 30 mg når baselineverdien(e) er gjenopprettet.
Andre gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 10 mg når baselineverdien(e) er gjenopprettet.
Tredje gang	Stopp MacCampath-behandlingen.

\*Dersom behandlingen har vært stanset i mer enn 7 dager, må MabCampath gjenopptas med 3 mg og økes til 10 mg og så til 30 mg avhengig av toleransen.

## Spesielle populasjoner

### Eldre (over 65 år)

Anbefalinger er som ovenfor, for voksne. Pasienter må følges nøye (se pkt. 4.4).

### Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen studier er gjennomført.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av MabCampath hos barn i alderen under 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

MabCampath-oppløsningen skal tilberedes i henhold til instruksjonene som gis i pkt. 6.6. Alle doser skal gis som intravenøs infusjon over ca. 2 timer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor alemtuzumab, overfor murine proteiner eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Aktive systemiske infeksjoner.
- HIV.
- Aktive sekundære maligne tilstander.
- Graviditet.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Akutte bivirkningsreaksjoner som kan oppstå under den første doseopptrappingen grunnet frigjøring av cytokiner omfatter hypotensjon, frysninger/kulderystelser, feber, kortpustethet, frostanfall og utslett. Andre reaksjoner omfatter kvalme, urtikaria, oppkast, tretthet, dyspné, hodepine, kløe, diaré og bronkospasme. Hyppigheten av infusjonsrelaterte reaksjoner var høyest i den første behandlingsuken, og falt deretter i den andre og tredje uken av behandlingen, hos pasienter som ble behandlet med MabCampath både som førstelinjebehandling og hos pasienter som var behandlet tidligere.

Dersom disse symptomene er moderate til alvorlige, bør dosen holdes på samme nivå før hver doseopptrapping og med egnet premedikasjon, inntil hver dose er godt tolerert. Dersom behandling er stanset i mer enn 7 dager skal MabCampath gjeninnsettes med gradvis doseopptrapping.

Forbigående hypotensjon har forekommet hos pasienter som får MabCampath. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter med ischemisk hjertesykdom, angina og/eller hos pasienter som behandles med et antihypertensivt legemiddel. Hjerteinfarkt og hjertestans har blitt observert i sammenheng med MabCampath infusjon hos denne pasientgruppen.

Evaluering og pågående overvåking av kardialfunksjon (f.eks. ekkokardiografi, puls og kroppsvekt) må overveies hos pasienter som tidligere er behandlet med potensielt kardiotoxiske midler.

Det anbefales at pasienter premediseres med orale eller intravenøse steroider 30-60 minutter før hver MabCampath infusjon under dosetitrering og i henhold til klinisk behov. Steroider kan avsluttes etter behov når doseøkningen er oppnådd. I tillegg kan det gis et oralt antihistamin, for eksempel difenhydramin 50 mg, og et analgetikum, for eksempel paracetamol 500 mg. Skulle akutte infusjonsreaksjoner vedvare, kan infusjonstiden økes opptil 8 timer fra det tidspunkt MabCampath-oppløsningen er klargjort for infusjon.

Uttalt lymfocyt-depleksjon, som er en forventet farmakologisk effekt av MabCampath, vil alltid forekomme og kan være langvarig. CD4 og CD8 T-celle-verdiene begynner å stige fra uke 8-12 under behandling og fortsetter å normaliseres i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter som får MabCampath som førstelinjebehandling skjedde gjenoppretting av CD4+-verdiene til  $\geq 200$  celler/ $\mu$ l 6 måneder etter behandlingen, likevel var medianen 2 måneder etter behandlingen 183

celler/ $\mu$ l. I tidligere behandlede pasienter som fikk MabCampath var mediantiden for å oppnå et nivå på 200 celler/ $\mu$ l er 2 måneder etter siste infusjon med MabCampath, men det kan ta 6 måneder eller lengre for å oppnå tilsvarende nivå som før behandlingen. Dette kan predisponere pasientene for opportunistiske infeksjoner. Det anbefales på det sterkeste at infeksjonsprofylakse (for eksempel trimetoprim/sulfametoksazol 1 tablett to ganger daglig, 3 ganger i uken, eller annen profylakse mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) og et effektivt oralt anti-herpesmiddel slik som famciclovir 250 mg to ganger daglig) starter mens behandlingen pågår og vedvarer etter avsluttet MabCampath-behandling inntil CD4+ verdiene har steget til 200 celler/ $\mu$ l eller mer.

Det kan forekomme økt risiko for infeksjonsrelaterte komplikasjoner etter behandling med flere kjemoterapeutiske eller biologiske midler.

Grunnet potensialet for GVHD hos pasienter med alvorlig lymfocytopeni, skal blodprodukter bestråles før bruk inntil lymfocytopenien har gått over, og særlig til T-cellene har steget til minst 200 celler/ $\mu$ l eller mer.

Asymptomatisk, laboratoriepositiv cytomegalovirus (CMV) viremi skal ikke nødvendigvis betraktes som en alvorlig infeksjon som krever seponering av behandlingen. Det bør gjøres en kontinuerlig klinisk vurdering med hensyn til symptomatisk CMV-infeksjon under MabCampath-behandling og minst 2 måneder etter at behandlingen er fullført.

Forbigående neutropeni grad 3 eller 4 forekommer svært vanlig 4-8 uker etter oppstart av behandling. Forbigående trombocytopeni grad 3 eller 4 forekommer svært vanlig i løpet av de 2 første ukene av behandlingen, og begynner så å bedres hos de fleste pasienter. Derfor er hematologisk overvåking av pasientene nødvendig. Dersom alvorlig hematologisk toksisitet oppstår skal MabCampath-behandlingen avbrytes inntil tilstanden har gått tilbake. Behandlingen kan gjenopptas etter at den hematologiske toksisiteten har gått tilbake (se pkt. 4.2). MabCampath må seponeres permanent dersom det forekommer autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni.

Fullstendig blodanalyse med celle- og platetelling må gjennomføres med regelmessige intervaller under MabCampath-behandling og hyppigere hos pasienter som utvikler cytopenier.

Det er ikke foreslått at regelmessig og systematisk overvåking av CD52-uttrykk skal utføres rutinemessig. Imidlertid kan det være fornuftig å kontrollere tilstedeværelse av CD52 uttrykk dersom re-behandling vurderes. I tilgjengelige data fra førstelinjepasienter som er behandlet med MabCampath, ble det ikke observert tap av CD52-ekspressjon under sykdomsprogresjon eller ved død.

Pasienter kan ha allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner overfor MabCampath og murine eller chimere monoklonale antistoff.

Det kreves at det finnes legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, samt beredskap som skal til for å sette i verk akutte tiltak i tilfelle reaksjon under administrering (se pkt. 4.2).

Menn og kvinner i fertil alder skal benytte sikker prevensjon under selve behandlingen og i de følgende 6 måneder etter behandling med MabCampath (se pkt. 4.6 og 5.3).

Ingen studier har vært gjennomført spesielt med hensyn til alderseffekt på MabCampath disposisjon og toksisitet. Generelt tolererer eldre pasienter (over 65 års alder) cytotoksisk behandling dårligere enn yngre individer. Siden KLL forekommer hyppig i denne eldre aldersgruppen, skal disse pasientene overvåkes nøye (se pkt. 4.2). I studier med pasienter i førstelinje og tidligere behandlede pasienter ble det ikke observert vesentlige forskjeller i sikkerhet og effekt relatert til alder; omfanget av disse databasene er imidlertid begrenset.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om det ikke har vært utført formelle studier av legemiddel-interaksjon med MabCampath er det ingen kjente kliniske signifikante interaksjoner mellom MabCampath og andre medisinske produkter. Fordi MabCampath er et rekombinant humanisert protein, forventes ikke en P-450-mediert legemiddelinteraksjon. Imidlertid er det anbefalt at MabCampath ikke skal gis innen 3 uker etter avsluttet behandling med andre kjemoterapeutika.

Selv om det ikke har vært undersøkt, er det anbefalt at pasienter ikke skal få levende virale vaksiner før etter minst 12 måneder etter avsluttet MabCampath-behandling. Evnen til å danne en primær eller anamnestic humoral respons overfor hvilken som helst vaksine har ikke blitt undersøkt.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

MabCampath er kontraindisert under graviditet. Humant IgG er kjent for å krysse placentabarrieren; MabCampath kan likeledes krysse placentabarrieren og dermed kunne medføre føtal B- og T-celle lymfocyt depleksjon. Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vært utført med MabCampath. Det er ikke kjent hvorvidt MabCampath kan medføre fosterskade dersom det gis til en gravid kvinne.

Menn og kvinner i fertil alder skal benytte sikker prevensjon under selve behandlingen og i de følgende 6 måneder etter behandling med MabCampath (se pkt. 5.3).

##### Amming

Det er ikke kjent hvorvidt MabCampath utskilles i morsmelk. Hvis det er nødvendig med behandling, må amming stoppes under pågående behandling og i minst fire uker etter avsluttet MabCampath-behandling.

##### Fertilitet

Det finnes ingen endelige studier med evaluering av MabCampaths virkning på fertilitet. Det er ikke kjent om MabCampath kan påvirke menneskers forplantningsevne (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid må det utvises forsiktighet idet forvirring og søvnighet har vært rapportert.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kan forventes at over 80 % av tidligere behandlede pasientene opplever bivirkninger, og de hyppigst rapporterte reaksjonene opptrer vanligvis i løpet av den første behandlingsuken. Omtrent 97 % av førstelinjepasientene fikk bivirkninger; de hyppigst rapporterte bivirkningene hos førstelinjepasientene inntraff vanligvis i den første behandlingsuken.

Tabellene nedenfor angir bivirkninger i henhold til organklassifiseringen i MedDRA-systemet (MedDRA SOCs). Frekvensen er basert på data fra kliniske utprøvinger.

Den best egnede MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og synonymene og relaterte tilstander.

Forekomsten defineres som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Det foreligger ingen data for hendelser som oppstår ved lavere frekvens, pga. størrelsen på den studiepopulasjonen; n=147 for pasienter behandlet i førstelinje og n=149 for tidligere behandlede pasienter.

De hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av MabCampath er: infusjonsreaksjoner (pyreksi, frysninger, hypotensjon, urtikaria, kvalme, utslett, takykardi, dyspné), cytopenier (nøytropeni, lymfopeni, trombocytopeni, anemi), infeksjoner (CMV-viremi, CMV-infeksjon, andre infeksjoner), gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast, abdominale smerter) og nevrologiske symptomer (søvnløshet, angst). De hyppigst forekommende alvorlige bivirkningene er cytopenier, infusjonsreaksjoner og immunsuppresjon/infeksjoner.

#### Bivirkninger hos førstelinjepasienter

Sikkerhetsdata hos førstelinjepasienter med B-KLL er basert på bivirkninger som forekom i studien hos 147 pasienter som var inkludert i en randomisert, kontrollert studie med MabCampath som monoterapi gitt intravenøst i en dose på 30 mg tre ganger ukentlig i opptil 12 uker, inklusive doseøkingsperioden. Ca. 97% av førstelinjepasientene hadde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene i førstelinjepasientene forekom vanligvis i den første behandlingsuken.

Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger som ble observert under behandlingen eller i løpet av 30 dager etter avslutning av MabCampath-behandlingen etter fallende alvorlighetsgrad.

Systemorgan-klasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Cytomegalovirus-viremi	Lungebetennelse	Sepsis
	Cytomegalovirus-infeksjon	Bronkitt	Stafylokokkbakteriemi
		Faryngitt	Tuberkulose
		Oral candidiasis	Bronkopneumoni
			Herpes ophthalmicus
			Betahemolytisk streptokokkinfeksjon
			Candidiasis
			Genital candidiasis
			Urinveisinfeksjon
			Cystitt
			Tinea corporis
		Nasofaryngitt	
		Rinitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Febril nøytrpeni	Agranulocytose
		Nøytropeni	Lymfopeni
		Leukopeni	Lymfadenopati
		Trombocytopeni	Epistakse
		Anemi	
Sykdommer i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon
			Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vekttap	Tumorlysesyndrom
			Hyperglykemi
			Fall i total protein
			Anoreksi
Psykiatriske lidelser		Angst	
Nevrologiske sykdommer		Synkope	Vertigo
		Svimmelhet	
		Tremor	
		Parestesi	
		Hypoestesi	
	Hodepine		
Øyelidelser			Konjunktivitt

Systemorgan-klasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer		Cyanose	Hjertestans
		Bradykardi	Myokardinfarkt
		Takykardi	Angina pectoris
		Sinustakykardi	Atrieflimmer
			Supraventrikulær arrytmi
			Sinusbradykardi
Karsykdommer	Hypotensjon	Hypertensjon	Ortostatisk hypotensjon
			Hetetokter
			Rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme	Hypoksi
		Dyspné	Pleuræeffusjon
			Dysfoni
			Snue
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast	Ileus
		abdominale smerter	Munnubehag
			Ubehag i magen
			Diarré
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria	Allergisk dermatitt	Kløende utslett
	Utslett	Kløe	Makuløst utslett
		Hyperhidrose	Erytematøst utslett
		Erytem	Dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	Bensmerter
		Muskel/skjelettsmerter	Artralgi
		Ryggmerter	Muskel/skjelettsmerter i brystet
			Muskelpasmer
Sykdommer i nyre og urinveier			Redusert urinmengde
			Dysuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Tretthet	Slimhinnebetennelse
	Frysninger	Asteni	Erytem på infusjonsstedet
			Lokalisert ødem
			Ødem på infusjonsstedet
			Uvelhet

Akutte infusjonsreaksjoner, inkludert feber, frysninger, kvalme, oppkast, hypotensjon, tretthet, utslett, urtikaria, dyspné, hodepine, kløe og diaré har blitt rapportert. De fleste av disse reaksjonene er milde til moderate i alvorlighet. Akutte infusjonsreaksjoner oppstår vanligvis i den første behandlingsuken og avtar deretter betraktelig. Infusjonsreaksjoner av grad 3 eller 4 er uvanlige etter den første behandlingsuken.



### **Bivirkninger hos tidligere behandlede pasienter**

Sikkerhetsdataene fra tidligere behandlede pasienter med B-KLL er basert på 149 pasienter inkludert i éngruppestudier av MabCampath (studiene 1, 2 og 3). Mer enn 80% av tidligere behandlede pasienter kan forventes å ha bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene forekom vanligvis i den første behandlingsuken.

Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis	Cytomegalovirus-infeksjon	Bakteriell infeksjon
	Lungebetennelse	Pneumocystis jiroveci-infeksjon	Virusinfeksjon
	Herpes simplex	Lungebetennelse	Soppdermatitt
			Soppinfeksjon
		Candidiasis	Rhinitt
		Herpes zoster	Onykomykose
		Abscess	
		Urinveisinfeksjon	
		Sinusitt	
		Bronkitt	
		Øvre luftveisbetennelse	
		Faryngitt	
	Infeksjon		
Neoplasmer, benign, malign og uspesifisert (inkl. cyster og polypper)			Lymfomlignende lidelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Granulocytopeni	Febril nøytropeni	Beinmargsaplasi
	Trombocytopeni	Pancytopeni	Disseminert intravaskulær koagulasjon
	Anemi	Leukopeni	Hemolytisk anemi, Redusert haptoglobin
		Lymfopeni	Beinmargsdepresjon
		Purpura	Epistakse
			Gingivalblødning
Sykdommer i immunsystemet			Allergisk reaksjon
			Alvorlige anafylaktiske og andre overfølsomhetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Hyponatremi	Hypokalemi
		Hypokalsemi	Diabetes mellitus, forverret
		Vektreduksjon	
		Dehydrering	
		Tørste	
Psikiatriske lidelser		Forvirring	Depersonalisering
		Angst	Personlighetsforstyrrelse
		Depresjon	Unormale tanker

Systemorganklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		Somnolens	Impotens
		Insomnia	Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vertigo	Synkope
		Svimmelhet	Unormal gange
		Tremor	Dystoni
		Parestesi	Hyperestesi
		Hypoestesi	Nevropati
		Hyperkinesi	Smaksperversjon
		Tap av smaksevne	
Øyesykdommer		Konjunktivitt	Endoftalmitt
Sykdommer i øre og labyrint			Døvhets Tinnitus
Hjertesykdommer		Palpitasjon	Hjertestans
		Takykardi	Myokardinfarkt
			Atriell fibrillasjon
			Supraventrikulær takykardi
			Arrytmi
			Bradykardi
			Unormalt EKG
Karsykdommer	Hypotensjon	Hypertensjon	Perifer iskemi
		Vasospasme	
		Rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspne	Hypoksi	Stridor
		Hemoptyse	Stramming i halsen
		Bronkospasme	Pulmonalinfiltrasjon
		Hoste	Pleural effusjon
			Pustelyder redusert
			Åndedrettslidelse
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Gastrointestinal hemoragi	Gastroenteritt
	Kvalme	Ulcerøs stomatitt	Ulcerasjon på tungen
	Diaré	Stomatitt	Gingivitt
		Magesmerte	Hikke
		Dyspepsi	Eruktasjon
		Forstoppelse	Tørr munn
		Flatulens	
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal hepatisk funksjon	
Hud- og underhudssykdommer	Pruritt	Bulløs erupsjon	Makulopapullært utslett
	Urticaria	Erytematøst utslett	Hudlidelse
	Utslett		
	Hyperhidrose		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Bensmerte
		Myalgi	Hypertoni
		Smerter i skjelettet	
		Ryggsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri
			Urininkontinens
			Redusert urinflow
			Polyuri
			Unormal nyrefunksjon
Generelle lidelser og	Frysninger	Brystsmerte	Pulmonalt ødem

Systemorganklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Influensalignende symptomer	Perifert ødem
	Tretthet	Mukositt	Periorbitalt ødem
		Ødem, munn	Slimhinneulcerasjoner
		Ødem	Blåmerke på injeksjonsstedet
		Asteni	Dermatitt på injeksjonsstedet
		Uvelhet	Smerte på injeksjonsstedet
		Følelse av temperaturendring	
		Reaksjon på injeksjonsstedet	
		Smerte	

Bivirkninger som ble observert i løpet av overvåkingen etter markedsføringstillatelsen

Infusjonsrelaterte reaksjoner: Alvorlige og iblant dødelige reaksjoner, inkludert bronkospasme, hypoksi, synkope, lungeinfiltrater, sjokklunge (ARDS), respirasjonsstans, hjerteinfarkt, arrytmie, akutt kardial insuffisiens og hjertestans har forekommet. Alvorlige anafylaktiske og andre overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk og angioødem, har vært rapportert etter administrasjon av MabCampath. Disse symptomene kan bedres eller unngås dersom premedikasjon og doseopptrapping blir benyttet (se pkt. 4.4.).

Infeksjoner og infestasjoner: Alvorlige og iblant dødelige virale (for eksempel adenovirus, parainfluenza, hepatitt B, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), bakterielle (inkludert tuberkulose og atypiske mykobakterier, nocardiose), protozo (f.eks. toxoplasma gondii) og soppinfeksjoner (f.eks. rhinocerebral mucormycose), inkludert slike som forekommer pga. reaktivasjon av latente infeksjoner, har forekommet i løpet av overvåkingen etter markedsføringstillatelsen. Den anbefalte infeksjonsprofylaksen synes å være effektiv for å redusere risikoen for PCP og Herpes zoster infeksjoner. (se pkt. 4.4).

EBV-assosiert lymfoproliferative lidelser, iblant dødelige, har vært rapportert.

Forstyrrelser i blod og lymfatiske organer: Alvorlige blødningsreaksjoner har vært rapportert.

Sykdommer i immunsystemet: Alvorlige og iblant dødelige autoimmune fenomener, inkludert autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain Barré syndrom og dets kroniske form, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropatiradikulitt, har vært rapportert. En positiv Coombs-test har også blitt observert.. Fatal GVHD har også blitt rapportert.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Tumor-lysis syndrom med dødelig utfall har forekommet.

Nevrologiske sykdommer: Intrakraniell blødning har forekommet hos pasienter med trombocytopeni med dødelig utfall.

Hjertesykdommer: Kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati og redusert ejsjonsfraksjon har vært rapportert hos pasienter som tidligere har vært behandlet med potensielt kardiotoxiske midler.

#### 4.9 Overdosering

Pasienter har fått gjentatte doser på opp til 240 mg MabCampath. Forekomsten av grad 3 og 4 bivirkninger, slik som feber, hypotensjon og anemi, kan være større hos disse pasientene. Der er ingen kjent spesifikk antidot ved overdose med MabCampath. Behandling består av seponering av

MabCampath og symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC04

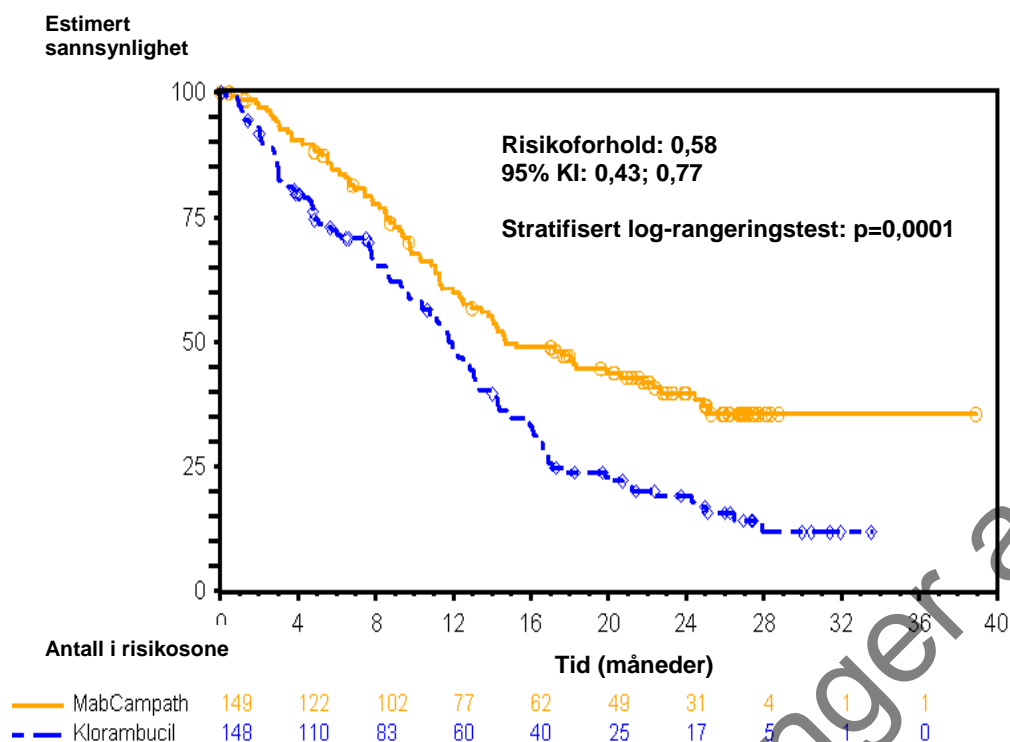
Alemtuzumab er et genmanipulert og humanisert IgG1 kappa monoklonalt antistoff spesifikt for et 21-28 kD lymfocytt celleoverflateglykoprotein (CD52) primært uttrykt på overflaten av normale og maligne B og T celle lymfocytter i perifert blod. Alemtuzumab ble dannet ved å sette inn seks komplementaritetsbestemmende regioner fra et IgG2a monoklonalt antistoff fra rotte, i et humant IgG1 immunoglobulinmolekyl.

Alemtuzumab forårsaker lysis av lymfocytene ved å bindes til CD52, som er et sterkt uttrykt, ikke-modulerende antigen som er tilstede på overflaten hos omtrent alle B og T lymfocytter, samt hos monocytter, thymocytter og makrofager. Antistoffet medierer lysis av lymfocytene via komplementbinding og antistoffavhengig, cellemediert cytotoxicitet. Antigenet er blitt funnet hos en liten prosent (< 5 %) av granulocytter, men ikke hos erytrocytter eller trombocytter. Alemtuzumab synes ikke å skade hematopoietiske stamceller eller progenitorceller.

#### *Førstelinje B-KLL-pasienter*

Sikkerhet og effekt for MabCampath ble evaluert i en Fase 3, åpen, randomisert komparativ studie av førstelinjepasienter (tidligere ubehandlede) med Rai stadium I-IV B-KLL pasienter som krevde behandling (Studie 4). MabCampath ble vist å være overlegen i forhold til klorambucil slik det ble målt ved det primære endepunktet, nemlig progresjonsfri overlevelse (progression free survival - PFS) (se Figur 1).

**Figur 1: Progresjonsfri overlevelse i førstelinjestudie (etter behandlingsgruppe)**



Sekundære mål omfattet rater for komplett respons (CR) og generell respons (CR eller partiell respons) i henhold til kriteriene i 1996 NCIWG, responsvarighet, tid til annen behandling, samt sikkerhet i de to behandlingsarmene.

*Sammendrag av førstelinjepopulasjon og utfall*

	Uavhengig gjennomgang av responsrate og -varighet		
	MabCampath n=149	Klorambucil n=148	P-verdi
<b>Median alder (år)</b>	59	60	Ikke relevant
<b>Rai Stadium III/IV-sykdom</b>	33,6%	33,1%	Ikke relevant
<b>Generell responsrate</b>	83,2%	55,4%	<0,0001*
<b>Komplett respons (CR)</b>	24,2%	2,0%	<0,0001*
<b>MRD-negativ****</b>	7,4%	0,0%	0,0008*
<b>Partiell respons (PR)</b>	59,1%	53,4%	Ikke relevant
<b>Responsvarighet**, CR eller PR (måned)</b>	N=124 16,2	N=82 12,7	Ikke relevant
<b>K-M median (95% konfidensintervall)</b>	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
<b>Tid til annen behandling (måned)</b>	23,3 (20,7; 31,0)	14,7 (12,6; 16,8)	0,0001***
<b>K-M median (95% konfidensintervall)</b>			

\*Pearson chi-square-test eller Exact-test

\*\* Varighet av beste respons

\*\*\* log-rank test, stratifisert etter Rai-gruppe (stadium I-II vs III-IV)

\*\*\*\* etter 4-farge flow

### *Cytogenetiske analyser i førstelinjepasienter med B-KLL:*

Den cytogenetiske profilen til B-KLL har i økende grad vært kjent for å kunne gi viktig prognostisk informasjon og kanskje også kunne forutsi respons på visse behandlinger. Av førstelinjepasientene (n=282) hvor det var cytogenetiske (FISH) data tilgjengelig ved baseline i studie 4, ble det påvist kromosomavvik hos 82 %, mens normal karyotype ble påvist hos 18 %. Kromosomavvik ble kategorisert i henhold til Döhners hierarkiske modell. Blant førstelinjepasientene, behandlet enten med MabCampath eller klorambucil, var det 21 pasienter med 17p-delesjon, 54 pasienter with 11q-delesjon, 34 pasienter med trisomi 12, 51 pasienter med normal karyotype og 67 pasienter med enkel 13q-delesjon.

ORR var overlegen hos pasienter med 11q-delesjon av enhver type (87 % vs 29 %;  $p < 0,0001$ ) eller eneste delesjon 13q (91 % vs 62 %;  $p = 0,0087$ ) behandlet med MabCampath sammenlignet med klorambucil. En tendens mot forbedret ORR ble observert hos pasienter med 17p-delesjon behandlet med MabCampath (64 % vs 20 %;  $p = 0,0805$ ). Fullstendig remisjon var også i overlegenhet blant pasienter med kun 13q-delesjon behandlet med MabCampath (27 % vs 0 %;  $p = 0,0009$ ). Median PFS var i overlegenhet blant pasienter med kun 13q-delesjon behandlet med MabCampath (24,4 vs 13,0 måneder;  $p = 0,0170$  stratifisert etter Rai-stadium). En tendens mot forbedret PFS ble observert blant pasienter med 17p-delesjon, trisomi 12 og normal karyotype, som ikke nådde signifikansnivå på grunn av et for lite pasientutvalg.

### *Vurdering av CMV ved hjelp av PCR:*

I den randomiserte kontrollerte studien av førstelinjepasienter (studie 4), ble pasienter i MabCampath-gruppen testet ukentlig med henblikk på CMV ved hjelp av PCR-analyse (polymerasekjedereaksjon) fra oppstart frem til behandlingen var avsluttet, og annenhver uke de to første månedene etter behandlingen. I denne studien ble det rapportert om asymptomatisk PCR positiv kun for CMV for 77/147 (52,4 %) av MabCampath-behandlede pasienter; symptomatisk CMV-infeksjon ble rapportert mindre vanlig hos 23/147 MabCampath-behandlede pasienter (16 %). I MabCampath-gruppen fikk 36/77 (46,8%) av pasientene med asymptomatisk PCR-positiv CMV antiviral behandling og 47/77 (61%) av disse pasientene fikk MabCampath-behandlingen avbrutt. Nærvær av asymptomatisk PCR-positiv CMV eller symptomatisk PCR-positiv CMV-infeksjon i løpet av behandlingen med MabCampath hadde ingen målbar virkning på progresjonsfri overlevelse (PFS).

### *Tidligere behandlede pasienter med B-KLL:*

Vurdering av effekten av MabCampath er basert på total respons og overlevelse. Tilgjengelige data fra tre ukontrollerte studier av B-celle kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL) er oppsummert i tabellen under:

Effektparametre	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Antall pasienter	93	32	24
Diagnostisk gruppe	Pasienter med B-KLL som hadde fått behandling med et alkylende middel og som ikke hadde effekt av fludarabine	Pasienter med B-KLL som ikke hadde respondert på eller som hadde fått residiv etter behandling med konvensjonell kjemoterapi	Pasienter med B-KLL (pluss en med prolymfocytær leukemi) som ikke hadde respondert på eller som hadde fått residiv etter behandling med fludarabine
Median alder (år)	66	57	62
Sykdomskarakteristika (%)			
Rai stadium III/IV	76	72	71
B symptomer	42	31	21
Tidligere behandling (%):			
Alkylende midler	100	100	92
Fludarabine	100	34	100
Antall tidligere doseringsregimer (range)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Initialt dosering	Gradvis økning fra 3 til 10 til 30 mg	Gradvis økning fra 10 til 30 mg	Gradvis økning fra 10 til 30 mg
Endelig dosering	30 mg iv 3 x ukentlig	30 mg iv 3 x ukentlig	30 mg iv 3 x ukentlig
Total respons (%)	33	21	29
(95 % konfidensintervall)	(23-43)	(8-33)	(11-47)
Komplett respons	2	0	0
Delvis respons	31	21	29
Median varighet av respons (måneder)	7	7	11
(95 % konfidensintervall)	(5-8)	(5-23)	(6-19)
Median tid til respons (måneder)	2	4	4
(95% konfidensintervall)	(1-2)	(1-5)	(2-4)
Progresjonsfri overlevelse (måneder)	4	5	7
(95 % konfidensintervall)	(3-5)	(3 - 7)	(3-9)
Overlevelse (måneder):			
(95 % konfidensintervall)			
Alle pasienter	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Respondere	33 (26-NR)	44 (28-NR)	36 (19-NR)

NR = maksimal overlevelse er ennå ikke oppnådd.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken ble karakterisert hos MabCampath-naive pasienter med B-celle kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL) som ikke hadde respondert på tidligere behandling med purin-analoger.

MabCampath ble gitt som en 2 timers intravenøs infusjon etter den anbefalte doseringsplan som starter på 3 mg økende til 30 mg, 3 ganger ukentlig, i opptil 12 uker. Farmakokinetikken til MabCampath fulgte en 2-compartment modell og viste non-linjær eliminasjonskinetikk. Etter den siste 30 mg dosen var mediant distribusjonsvolum ved steady-state 0,15 l/kg (område: 0,1-0,4 l/kg), som indikerer at distribusjonen hovedsakelig skjedde til ekstracellulærvæske og plasmarommene. Systemisk clearance avtok ved gjentatt administrasjon, grunnet redusert reseptor-mediert clearance (for eksempel tap av perifere CD52 reseptorer). Ved gjentatt administrasjon og påfølgende økning i plasmakonsentrasjonen, nådde eliminasjonshastigheten nullte-ordens kinetikk. Derfor var halveringstiden 8 timer (område: 2-32 timer) etter den første 30 mg dosen og 6 dager (område: 1-14 dager) etter den siste 30 mg dosen. Steady-state konsentrasjoner ble nådd etter omkring 6 ukers behandling. Det ble ikke observert tegn til ulik farmakokinetikk mellom menn og kvinner, ei heller ble

det oppdaget noen alderseffekt.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk evaluering av alemtuzumab i dyreforsøk har vært begrenset til cynomolgus ape på grunn av manglende uttrykning av CD52-antigenet hos non-primate arter.

Lymfocytopeni var den mest vanlige behandlingsrelaterte effekten hos denne arten. En svak kumulativ effekt på graden av lymfocytdepleksjon ble observert i gjentatt-dosestudier sammenlignet med enkelt-dosestudier. Lymfocytdepleksjonen ble raskt reversert etter avsluttet dosering. Reversibel neutropeni ble observert etter daglig intravenøs eller subkutan dosering i 30 dager, men ikke etter enkelt-doser eller daglige doser i 14 dager. Histopatologiske undersøkelser av beinmargsprøver viste ingen påfallende forandringer som kunne tilskrives behandlingen. Intravenøse enkelt-doser på 10 og 30 mg/kg medførte moderat til alvorlig doserelatert hypotensjon sammen med en lett tachycardia. MabCampath Fab binding ble observert i lymfoid vev og i det mononukleære fagocytære system. Signifikant Fab binding ble også observert i den mannlige reproduksjonstraktus (epididymis, sæd, sædvæske) og i huden.

I de ovennevnte toksisitetsstudier var det ingen andre funn som ga informasjon av signifikant betydning for klinisk bruk.

Ingen kort- eller langtidsstudier hos dyr har vært utført med MabCampath for å evaluere karsinogent og mutagent potensial.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumedetat  
Polysorbat 80  
Kaliumklorid  
Kaliumdihydrogenfosfat  
Natriumklorid  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæske

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Der er ingen kjente uforlikeligheter med andre medikamenter. Andre legemidler må imidlertid ikke tilsettes MabCampath-infusjonen eller infuseres samtidig gjennom samme intravenøse slange.

### 6.3 Holdbarhet

Uåpnet ampulle: 3 år.

*Rekonstituert oppløsning:* MabCampath inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. MabCampath skal brukes innen maksimalt 8 timer etter fortykning. Oppløsningen kan oppbevares ved 15°C-30°C eller i kjøleskap. Dette kan bare aksepteres dersom tillaging til oppløsningen foregår under strengt aseptiske forhold, og oppløsningen beskyttes mot lys.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C)..  
Må ikke fryses.



Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klar Type 1 glassampulle som inneholder 3 ml konsentrat

Pakningsstørrelse: eske med 3 ampuller.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ampulleinnholdet skal inspiseres for utfellinger og misfarging før administrasjon. Dersom utfellinger er til stede eller konsentratet er misfarget, skal ampullen ikke benyttes.

MabCampath inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og det er derfor anbefalt at MabCampath tilberedes for intravenøs infusjon med aseptiske teknikker, og at den fortynnede infusjonsoppløsningen administreres innen 8 timer etter tilbereding (og beskyttes mot lys). Den nødvendige mengde av ampulleinnholdet skal tilsettes, via et sterilt lav-proteinbindende, non-fiber 5 µm filter, 100 ml natriumkloridoppløsning til infusjon, 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoseoppløsning (5 %) til infusjon. Posen skal vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Det må utvises forsiktighet for å sikre at den tilberedte oppløsningen er steril, spesielt fordi den ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre medikamenter skal ikke tilsettes MabCampath infusjonsoppløsningen eller gis samtidig gjennom samme infusjonsslange (se pkt. 4.5).

Forsiktighet skal utvises ved håndtering og tilbereding av MabCampath-oppløsningen. Bruk av latexhansker og beskyttelsesbriller er anbefalt for å hindre eksponering i tilfelle knuste ampuller eller andre uhell med søl. Kvinner som er gravide eller som forsøker å bli gravide skal ikke håndtere MabCampath.

Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon må følges. Eventuelt søl eller avfall skal destrueres ved forbrenning.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/193/001/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

MT-dato for første autorisasjon: 06/07/2001

MT-dato for siste fornyelse: 10/07/2011

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

MabCampath 30 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 30 mg alemtuzumab  
Hvert hetteglass inneholder 30 mg alemtuzumab

Alemtuzumab er et genmanipulert og humanisert IgG1 kappa monoklonalt antistoff spesifikt for et 21-28 kD lymfocytt celleoverflateglykoprotein (CD52). Antistoffet er fremstilt i en suspensjonskultur av pattedyrceller (Chinese Hamster-ovarian) dyrket i et næringsmedium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.  
Fargeløst til lett gult konsentrat..

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

MabCampath er indisert i behandlingen av pasienter med kronisk lymfatisk B-celle leukemi (B-KLL) der kombinasjonsbehandling med fludarabin og annen kjemoterapi ikke er egnet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

MabCampath skal administreres under veiledning av lege med erfaring i kreftbehandling.

#### Dosering

I løpet av den første behandlingsuke skal MabCampath gis i opptrappende doser: 3 mg på dag 1, 10 mg på dag 2 og 30 mg på dag 3, forutsatt at hver dose tolereres godt. Deretter er den anbefalte dose 30 mg daglig, gitt 3 ganger i uken på alternerende ukedager i opptil maksimalt 12 uker.

Hos de fleste pasienter kan doseopptrapping til 30 mg oppnås i løpet av 3-7 dager. Skulle likevel akutte moderate til alvorlige bivirkninger oppstå grunnet cytokinfrigjøring (hypotensjon, frysninger, feber kortpustethet, frostanfall, utslett og bronkospasme) ved enten 3 mg eller 10 mg dosenivå, skal disse dosene gjentas daglig inntil de tolereres godt før videre doseopptrapping forsøkes (se pkt. 4.4).

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 11,7 uker for førstelinjepasienter og 8,0 uker for pasienter som var behandlet tidligere.

Med en gang en pasient tilfredsstiller alle laboratoriemessige og kliniske kriterier for en komplett behandlingsrespons, skal MabCampath-behandlingen innstilles og pasienten overvåkes. Dersom en pasient blir bedre (dvs. oppnår en delvis respons eller stabilisering av sykdommen) og så når et platå uten videre forbedring i løpet av 4 uker eller mer, skal MabCampath-behandlingen innstilles og pasienten overvåkes. Behandlingen skal avsluttes dersom der er tegn til sykdomsprogresjon.

## Samtidige legemidler

## Premedisinering

Pasienter skal premedisineres med orale eller intravenøse steroider, et egnet antihistamin og smertestillende midler i 30-60 minutter før enhver infusjon med MabCampath under doseøkingsperioden og deretter etter klinisk behov (se pkt. 4.4).

## Profylaktiske antibiotika

Antibiotika og antiviralia skal gis rutinemessig til alle pasienter under og etter behandling (se pkt. 4.4).

## Retningslinjer for doseendringer

Det finnes ingen anbefalinger om doseendringer ved alvorlig lymfopeni basert på MabCampaths virkningsmekanisme.

Dersom alvorlig infeksjon eller kraftig hematologisk toksisitet oppstår skal MabCampath avbrytes inntil tilstanden er under kontroll. Det er anbefalt at MabCampath avbrytes hos pasienter hvor platetallet faller til  $< 25\ 000/\mu\text{l}$  eller som har absolutt neutrofiltall (ANC) på  $< 250/\mu\text{l}$ . MabCampath-behandling kan gjenopptas etter at infeksjonen eller toksisiteten har gått over. MabCampath må seponeres permanent dersom det oppstår autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni. Den påfølgende tabellen viser anbefalt prosedyre for dosemodifikasjon dersom hematologisk toksisitet oppstår under behandling:

<b>Hematologiske verdier</b>	<b>Dosemodifikasjon*</b>
ANC $< 250$ /( $l$ ) og/eller blodplattetall $\leq 25\ 000$ /( $l$ )	
Første gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 30 mg når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og plateantallet $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ .
Andre gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 10 mg når ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ og plodplateantallet $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ .
Tredje gang	Avbryt MacCampath-behandlingen.
Ved et $\geq 50\%$ fall fra baselineverdien hos pasienter som starter opp behandlingen med en baseline for ANC $\leq 250$ /( $l$ ) og/eller en baseline for blodplattetall $\leq 25000$ /( $l$ ).	
Første gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 30 mg når baselineverdien(e) er gjenopprettet.
Andre gang	Avbryt MabCampath-behandlingen. Gjenoppta MabCampath med 10 mg når baselineverdien(e) er gjenopprettet.
Tredje gang	Stopp MacCampath-behandlingen.

\*Dersom behandlingen har vært stanset i mer enn 7 dager, må MabCampath gjenopptas med 3 mg og økes til 10 mg og så til 30 mg avhengig av toleransen.

## Spesielle populasjoner

### Eldre (over 65 år)

Anbefalinger er som ovenfor for voksne. Pasienter må følges nøye (se pkt. 4.4).

### Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen studier er gjennomført.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av MabCampath hos barn i alderen under 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

MabCampath-oppløsningen skal tilberedes i henhold til instruksjonene som gis i pkt. 6.6. Alle doser skal gis som intravenøs infusjon over ca 2 timer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor alemtuzumab, overfor murine proteiner eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Aktive systemiske infeksjoner.
- HIV.
- Aktive sekundære maligne tilstander.
- Graviditet.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Akutte bivirkningsreaksjoner som kan oppstå under den første doseopptrappingen grunnet frigjøring av cytokiner omfatter hypotensjon, frysninger/kulderystelser, feber, kortpustethet, frostanfall og utslett. Andre reaksjoner omfatter kvalme, urtikaria, oppkast, tretthet, dyspné, hodepine, kløe, diaré og bronkospasme. Hyppigheten av infusjonsrelaterte reaksjoner var høyest i den første behandlingsuken, og falt deretter i den andre og tredje uken av behandlingen, hos pasienter som ble behandlet med MabCampath både som førstelinjebehandling og hos pasienter som var behandlet tidligere.

Dersom disse symptomene er moderate til alvorlige, bør dosen holdes på samme nivå før hver doseopptrapping og med egnet premedikasjon, inntil hver dose er godt tolerert. Dersom behandling er stanset i mer enn 7 dager skal MabCampath gjeninnsettes med gradvis doseopptrapping.

Forbigående hypotensjon har forekommet hos pasienter som får MabCampath. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter med ischemisk hjertesykdom, angina og/eller hos pasienter som behandles med et antihypertensivt legemiddel. Hjerteinfarkt og hjertestans har blitt observert i sammenheng med MabCampath infusjon hos denne pasientgruppen.

Evaluering og pågående overvåkning av kardialfunksjon (f.eks. ekkokardiografi, puls og kroppsvekt) må vurderes hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med potensielt kardiotoxiske midler.

Det anbefales at pasienter premediseres med orale eller intravenøse steroider 30-60 minutter før hver MabCampath infusjon under dosetitrering og i henhold til klinisk behov. Steroider kan avsluttes etter behov når doseøkningen er oppnådd. I tillegg kan det gis et oralt antihistamin, for eksempel difenhydramin 50 mg, og et analgetikum, for eksempel paracetamol 500 mg. Skulle akutte infusjonsreaksjoner vedvare, kan infusjonstiden økes opptil 8 timer fra det tidspunkt MabCampath-oppløsningen er klargjort for infusjon.

Uttalt lymfocyt-depleksjon, som er en forventet farmakologisk effekt av MabCampath, vil alltid forekomme og kan være langvarig. CD4 og CD8 T-celle-verdiene begynner å stige fra uke 8-12 under behandling og fortsetter å normaliseres i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter som får MabCampath som førstelinjebehandling skjedde gjenopprettelse av CD4+-verdiene til  $\geq 200$  celler/ $\mu$ l 6 måneder etter behandlingen, likevel var medianen 2 måneder etter behandlingen 183

celler/ $\mu$ l. I tidligere behandlede pasienter som fikk MabCampath var mediantiden for å oppnå et nivå på 200 celler/ $\mu$ l er 2 måneder etter siste infusjon med MabCampath, men det kan ta 6 måneder eller lengre for å oppnå tilsvarende nivå som før behandlingen. Dette kan predisponere pasientene for opportunistiske infeksjoner. Det anbefales på det sterkeste at infeksjonsprofylakse (for eksempel trimetoprim/sulfametoksazol 1 tablett to ganger daglig, 3 ganger i uken, eller annen profylakse mot *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) og et effektivt oralt anti-herpesmiddel slik som famciclovir 250 mg to ganger daglig) starter mens behandlingen pågår og vedvarer etter avsluttet MabCampath-behandling inntil CD4+ verdiene har steget til 200 celler/ $\mu$ l eller mer.

Det kan forekomme økt risiko for infeksjonsrelaterte komplikasjoner etter behandling med flere kjemoterapeutiske eller biologiske midler.

Grunnet potensialet for GVHD hos pasienter med alvorlig lymfocytopeni, skal blodprodukter bestråles før bruk inntil lymfocytopenien har gått over, og særlig til T-cellene har steget til minst 200 celler/ $\mu$ l eller mer.

Asymptomatisk, laboratoriepositiv cytomegalovirus (CMV) viremi skal ikke nødvendigvis betraktes som en alvorlig infeksjon som krever seponering av behandlingen. Det bør gjøres en kontinuerlig klinisk vurdering med hensyn til symptomatisk CMV-infeksjon under MabCampath-behandling og minst 2 måneder etter at behandlingen er fullført.

Forbigående neutropeni grad 3 eller 4 forekommer svært vanlig 4-8 uker etter oppstart av behandling. Forbigående trombocytopeni grad 3 eller 4 forekommer svært vanlig i løpet av de 2 første ukene av behandlingen, og begynner så å bedres hos de fleste pasienter. Derfor er hematologisk overvåking av pasientene nødvendig. Dersom alvorlig hematologisk toksisitet oppstår skal MabCampath-behandlingen avbrytes inntil tilstanden har gått tilbake. Behandlingen kan gjenopptas etter at den hematologiske toksisiteten har gått tilbake (se pkt. 4.2). MabCampath må seponeres permanent dersom det oppstår autoimmun anemi eller autoimmun trombocytopeni.

Fullstendig blodanalyse med celle- og platetelling må gjennomføres med regelmessige intervaller under MabCampath-behandling og hyppigere hos pasienter som utvikler cytopenier.

Det er ikke foreslått at regelmessig og systematisk overvåking av CD52-uttrykk skal utføres rutinemessig. Imidlertid kan det være fornuftig å kontrollere tilstedeværelse av CD52 uttrykk dersom re-behandling vurderes. I tilgjengelige data fra førstelinjepasienter som er behandlet med MabCampath, ble det ikke observert tap av CD52-ekspressjon under sykdomsprogresjon eller ved død.

Pasienter kan ha allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner overfor MabCampath og murine eller chimere monoklonale antistoff.

Det kreves at det finnes legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner, samt beredskap som skal til for å sette i verk akutte tiltak i tilfelle reaksjon under administrering (se pkt. 4.2).

Menn og kvinner i fertil alder skal benytte sikker prevensjon under selve behandlingen og i de følgende 6 måneder etter behandling med MabCampath (se pkt. 4.6 og 5.3).

Ingen studier har vært gjennomført spesielt med hensyn til alderseffekt på MabCampath disposisjon og toksisitet. Generelt tolererer eldre pasienter (over 65 års alder) cytotoksisk behandling dårligere enn yngre individer. Siden KLL forekommer hyppig i denne eldre aldersgruppen, skal disse pasientene overvåkes nøye (se pkt. 4.2). I studier med pasienter i førstelinje og tidligere behandlede pasienter ble det ikke observert vesentlige forskjeller i sikkerhet og effekt relatert til alder; omfanget av disse databasene er imidlertid begrenset.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om det ikke har vært utført formelle studier av legemiddel-interaksjon med MabCampath, er det ingen kjente kliniske signifikante interaksjoner mellom MabCampath og andre medisinske produkter. Fordi MabCampath er et rekombinant humanisert protein forventes ikke en P-450-mediert legemiddelinteraksjon. Imidlertid er det anbefalt at MabCampath ikke skal gis innen 3 uker etter avsluttet behandling med andre kjemoterapeutika.

Selv om det ikke har vært undersøkt, er det anbefalt at pasienter ikke skal få levende virale vaksiner før etter minst 12 måneder etter avsluttet MabCampath-behandling. Evnen til å danne en primær eller anamnestic humoral respons overfor hvilken som helst vaksine har ikke blitt undersøkt.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

MabCampath er kontraindisert under graviditet. Humant IgG er kjent for å krysse placentabarreren; MabCampath kan likeledes krysse placentabarrieren og dermed kunne medføre føtal B- og T-celle lymfocyt depleksjon. Reproduksjonsstudier hos dyr har ikke vært utført med MabCampath. Det er ikke kjent hvorvidt MabCampath kan medføre fosterskade dersom det gis til en gravid kvinne.

Menn og kvinner i fertil alder skal benytte sikker prevensjon under selve behandlingen og i de følgende 6 måneder etter behandling med MabCampath (se pkt. 5.3.).

##### Amming

Det er ikke kjent hvorvidt MabCampath utskilles i morsmelk. Hvis det er nødvendig med behandling, må amming stoppes under pågående behandling og i minst fire uker etter avsluttet MabCampath-behandling.

##### Fertilitet

Det finnes ingen endelige studier med evaluering av MabCampaths virkning på fertilitet. Det er ikke kjent om MabCampath kan påvirke menneskers forplantningsevne (se pkt. 5.3.).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid må det utvises forsiktighet idet forvirring og søvnighet har vært rapportert.

#### 4.8 Bivirkninger

Det kan forventes at over 80 % av de tidligere behandlede pasientene opplever bivirkninger, og de hyppigst rapporterte reaksjonene opptrer vanligvis i løpet av den første behandlingsuken. Omtrent 97 % av førstelinjepasientene fikk bivirkninger; de hyppigst rapporterte bivirkningene hos førstelinjepasientene inntraff vanligvis i den første behandlingsuken.

Tabellene nedenfor angir bivirkninger i henhold til organklassifiseringen i MedDRA-systemet (MedDRA SOCs). Frekvensen er basert på data fra kliniske utprøvinger.

Den best egnede MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og synonymene og relaterte tilstander.

Forekomsten defineres som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Det foreligger ingen data for hendelser som oppstår ved lavere frekvens, pga. størrelsen på den studiepopulasjonen: n=147 for pasienter behandlet i førstelinje og n=149 for tidligere behandlede pasienter.

De hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av MabCampath er: infusjonsreaksjoner (pyreksi, frysninger, hypotensjon, urtikaria, kvalme, utslett, takykardi, dyspné), cytopenier (nøytropeni, lymfopeni, trombocytopeni, anemi), infeksjoner (CMV-viremi, CMV-infeksjon, andre infeksjoner), gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast, abdominale smerter) og nevrologiske symptomer (søvnløshet, angst). De hyppigst forekommende alvorlige bivirkningene er cytopenier, infusjonsreaksjoner og immunsuppresjon/infeksjoner.

#### *Bivirkninger hos førstelinjepasienter*

Sikkerhetsdata hos førstelinjepasienter med B-KLL er basert på bivirkninger som forekom i en studie av 147 pasienter som var inkludert i en randomisert, kontrollert studie med MabCampath som monoterapi gitt intravenøst i en dose på 30 mg tre ganger ukentlig i opptil 12 uker, inklusive doseøkingsperioden. Ca. 97% av førstelinjepasientene hadde bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene i førstelinjepasientene forekom vanligvis i den første behandlingsuken.

Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger som ble observert under behandlingen eller i løpet av 30 dager etter avslutning av MabCampath-behandlingen etter fallende alvorlighetsgrad.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Cytomegalovirus-viremi	Lungebetennelse	Sepsis
	Cytomegalovirus-infeksjon	Bronkitt	Stafylokokkbakteriemi
		Faryngitt	Tuberkulose
		Oral candidiasis	Bronkopneumoni
			Herpes ophthalmicus
			Betahemolytisk streptokokkinfeksjon
			Candidiasis
			Genital candidiasis
			Urinveisinfeksjon
			Cystitt
			Tinea corporis
		Nasofaryngitt	
		Rinitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Febril nøytropeni	Agranulocytose
		Nøytropeni	Lymfopeni
		Leukopeni	Lymfadenopati
		Trombocytopeni	Epistakse
		Anemi	
Sykdommer i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon
			Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vekttap	Tumorlysesyndrom
			Hyperglykemi
			Fall i total protein
			Anoreksi
Psykiatriske lidelser		Angst	
Nevrologiske sykdommer		Synkope	Vertigo
		Svimmelhet	
		Tremor	
		Parestesi	
		Hypoestesi	
		Hodepine	



Systemorganklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Øyelidelser			Conjunktivitt
Hjertesykdommer		Cyanose	Hjertestans
		Bradykardi	Myokardinfarkt
		Takykardi	Angina pectoris
		Sinustakykardi	Atrieflimmer
			Supraventrikulær arrytmi
			Sinusbradykardi
Karsykdommer	Hypotensjon	Hypertensjon	Ortostatisk hypotensjon
			Hetetokter
			Rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme	Hypoksi
		Dyspné	Pleuraeffusjon
			Dysfoni
			Snue
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast	Ileus
		Abdominale smerter	Munnubehag
			Ubehag i magen
			Diarré
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria	Allergisk dermatitt	Kløende utslett
	Utslett	Kløe	Makuløst utslett
		Hyperhidrose	Erytematøst utslett
		Erytem	Dermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	Bensmerter
		Muskel/skjelettsmerter	Artralgi
		Ryggsmerter	Muskel/skjelettsmerter i brystet
			Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier			Redusert urinmengde
			Dysuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Tretthet	Slimhinnebetennelse
	Frysninger	Asteni	Erytem på infusjonsstedet
			Lokalisert ødem
			Ødem på infusjonsstedet
			Uvelhet

Akutte infusjonsreaksjoner, inkludert feber, frysninger, kvalme, oppkast, hypotensjon, tretthet, utslett, urtikaria, dyspné, hodepine, kløe og diaré har blitt rapportert. De fleste av disse reaksjonene er milde til moderate i alvorlighet. Akutte infusjonsreaksjoner oppstår vanligvis i den første behandlingsuken og avtar deretter betraktelig. Infusjonsreaksjoner av grad 3 eller 4 er uvanlige etter den første behandlingsuken.

### ***Bivirkninger hos tidligere behandlede pasienter***

Sikkerhetsdataen fra tidligere behandlede pasienter med B-KLL er basert på 149 pasienter inkludert i én gruppestudier av MabCampath (studiene 1, 2 og 3). Mer enn 80% av tidligere behandlede pasienter kan forventes å ha bivirkninger. De vanligste rapporterte bivirkningene forekom vanligvis i den første behandlingsuken.

Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis	Cytomegalovirus-infeksjon	Bakteriell infeksjon	
	Lungebetennelse	Pneumocystis jiroveci-infeksjon	Virusinfeksjon	
	Herpes simplex	Lungebetennelse	Soppdermatitt	
			Laryngitt	
			Candidiasis	Rhinit
			Herpes zoster	Onykomykose
			Abscess	
			Urinveisinfeksjon	
			Sinusitt	
			Bronkitt	
			Øvre luftveisbetennelse	
			Faryngitt	
		Infeksjon		
Neoplasmer, benign, malign og uspesifisert (inkl. cyster og polypper)			Lymfomlignende lidelse	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Granulocytopeni	Febril nøyтроpeni	Beinmargsaplasti	
	Trombocytopeni	Pancytopeni	Disseminert intravaskulær koagulasjon	
	Anemi	Leukopeni	Hemolytisk anemi, Redusert haptoglobin	
		Lymfopeni	Beinmargsdepresjon	
		Purpura	Epistakse	
			Gingivalblødning	
Sykdommer i immunsystemet			Allergisk reaksjon	
			Alvorlige anafylaktiske og andre overfølsomhetsreaksjoner	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Hyponatremi	Hypokalemi	
		Hypokalsemi	Diabetes mellitus, forverret	
		Vektreduksjon		
		Dehydrering		
		Tørste		

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
Psykiatriske lidelser		Forvirring	Depersonalisering
		Angst	Personlighetsforstyrrelse
		Depresjon	Unormale tanker
		Somnolens	Impotens
		Insomnia	Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vertigo	Synkope
		Svimmelhet	Unormal gange
		Tremor	Dystoni
		Parestesi	Hyperestesi
		Hypoestesi	Nevropati
		Hyperkinesi	Smaksperversjon
		Tap av smaksevne	
Øyesykdommer		Konjunktivitt	Endoftalmitt
Sykdommer i øre og labyrint			Døvhets Tinnitus
Hjertesykdommer		Palpitasjon	Hjertestans
		Takykardi	Myokardinfarkt
			Atriell fibrillasjon
			Supraventrikulær takykardi
			Arytmi
			Bradykardi
			Unormalt EKG
Karsykdommer	Hypotensjon	Hypertensjon	Perifer iskemi
		Vasospasme	
		Rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspne	Hypoksi	Stridor
		Hemoptyse	Stramming i halsen
		Bronkospasme	Pulmonalinfiltrasjon
		Hoste	Pleural effusjon
			Pustelyder redusert
			Åndedrettslidelse
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Gastrointestinal hemoragi	Gastroenteritt
	Kvalme	Ulcerøs stomatitt	Ulcerasjon på tungen
	Diaré	Stomatitt	Gingivitt
		Magesmerte	Hikke
		Dyspepsi	Eruktasjon
		Forstoppelse	Tørr munn
		Flatulens	
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal hepatisk funksjon	
Hud- og underhudssykdommer	Pruritt	Bulløs erupsjon	Makulopapullært utslett
		Urticaria	Erytematøst utslett
		Utslett	
		Hyperhidrose	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Bensmerte
		Myalgi	Hypertoni
		Smerter i skjelettet	

Systemorganklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
		Ryggsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri
			Urininkontinens
			Redusert urinflow
			Polyuri
			Unormal nyrefunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger	Brystsmerte	Pulmonalødem
	Feber	Influensalignende symptomer	Perifert ødem
	Tretthet	Mukositt	Periorbitalt ødem
		Ødem, munn	Slimhinneulcerasjoner
		Ødem	Blåmerke på injeksjonsstedet
		Asteni	Dermatitt på injeksjonsstedet
		Uvelhet	Smerte på injeksjonsstedet
		Følelse av temperaturendring	
		Reaksjon på injeksjonsstedet	
		Smerte	

Bivirkninger som ble observert i løpet av overvåkingen etter markedsføringstillatelsen

Infusjonsrelaterte reaksjoner: Alvorlige og iblant dødelige reaksjoner, inkludert bronkospasme, hypoksi, synkope, lungeinfiltrater, sjokklunge (ARDS), respirasjonsstans, hjerteinfarkt, arytmi, akutt kardial insuffisiens og hjertestans har forekommet. Alvorlige anafylaktiske og andre overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk og angioødem, har vært rapportert etter administrasjon av MabCampath. Disse symptomene kan bedres eller unngås dersom premedikasjon og doseopptrapping blir benyttet (se pkt. 4.4.).

Infeksjoner og infestasjoner: Alvorlige og iblant dødelige virale (for eksempel adenovirus, parainfluenza, hepatitt B, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)), bakterielle (inkludert tuberkulose og atypiske mykobakterier, nocardiose), protozo (f.eks. toxoplasma gondii) og soppinfeksjoner (f.eks. rhinocerebral mucormycose), inkludert slike som forekommer pga. reaktivasjon av latente infeksjoner, har forekommet i løpet av overvåkingen etter markedsføringstillatelsen. Den anbefalte infeksjonsprofylaksen synes å være effektiv for å redusere risikoen for PCP og Herpes zoster infeksjoner. (se pkt. 4.4).

EBV-assosiert lymfoproliferative lidelser, iblant dødelige, har vært rapportert.

Forstyrrelser i blod og lymfatiske organer: Alvorlige blødningsreaksjoner har vært rapportert.

Sykdommer i immunsystemet: Alvorlige og iblant dødelige autoimmune fenomener, inkludert autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain Barré syndrom og dets kroniske form, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropatiradikulitt, har vært rapportert. En positiv Coombs-test har også blitt observert. Fatal GVHD har også blitt rapportert.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Tumor-lysis syndrom med dødelig utfall har forekommet.

Nevrologiske sykdommer: Intrakraniell blødning har forekommet hos pasienter med trombocytopeni med dødelig utfall.

Hjertesykdommer: Kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati og redusert ejsjonsfraksjon har vært rapportert hos pasienter som tidligere har vært behandlet med potensielt kardiotoxiske midler.

#### 4.9 Overdosering

Pasienter har fått gjentatte doser på opp til 240 mg MabCampath. Forekomsten av grad 3 og 4 bivirkninger, slik som feber, hypotensjon og anemi, kan være større hos disse pasientene. Der er ingen kjent spesifikk antidot ved overdose med MabCampath. Behandling består av seponering av MabCampath og symptomatisk behandling.

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC04.

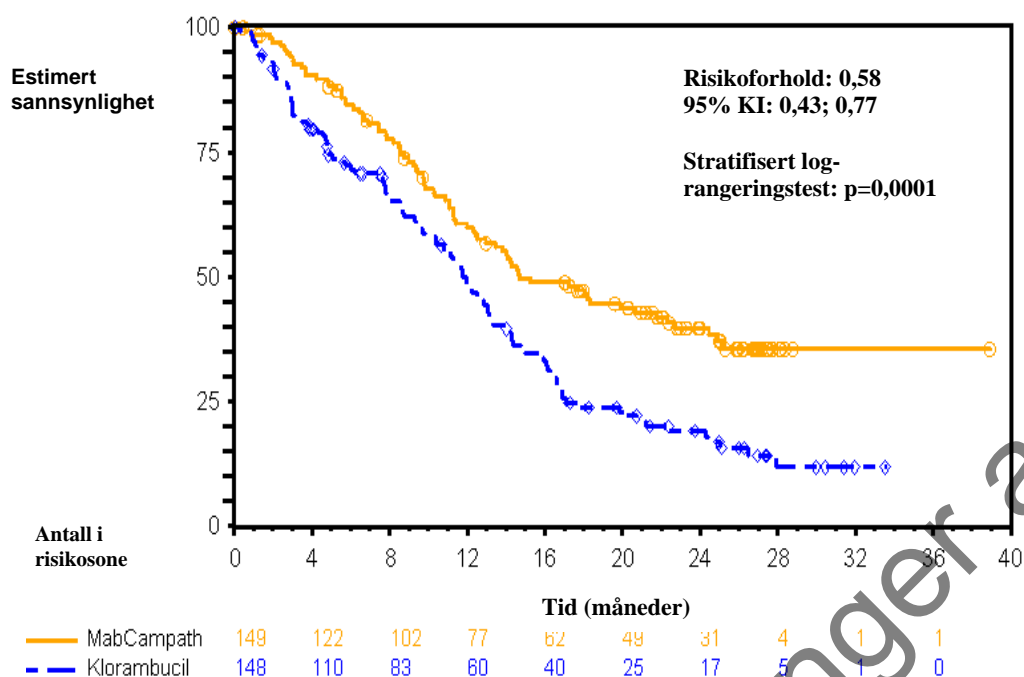
Alemtuzumab er et genmanipulert og humanisert IgG1 kappa monoklonalt antistoff spesifikt for et 21-28 kD lymfocytt celleoverflateglykoprotein (CD52) primært uttrykt på overflaten av normale og maligne B og T celled lymfocytter i perifert blod. Alemtuzumab ble dannet ved å sette inn seks komplementaritetsbestemmende regioner fra et IgG2a monoklonalt antistoff fra rotte, i et humant IgG1 immunoglobulinmolekyl.

Alemtuzumab forårsaker lysis av lymfocytene ved å bindes til CD52, som er et sterkt uttrykt, ikke-modulerende antigen som er tilstede på overflaten hos omtrent alle B og T lymfocytter, samt hos monocytter, thymocytter og makrofager. Antistoffet medierer lysis av lymfocytene via komplementbinding og antistoffavhengig, celledmediert cytotoxicitet. Antigenet er blitt funnet hos en liten prosent (< 5 %) av granulocytter, men ikke hos erytrocytter eller trombocytter. Alemtuzumab synes ikke å skade hematopoietiske stamceller eller progenitorceller.

#### *Førstelinje B-KLL-pasienter*

Sikkerhet og effekt for MabCampath ble evaluert i en Fase 3, åpen, randomisert komparativ studie av førstelinjepasienter (tidligere ubehandlede) med Rai stadium I-IV B-KLL pasienter som krevde behandling (Studie 4). MabCampath ble vist å være overlegen i forhold til klorambucil slik det ble målt ved det primære endepunktet, nemlig progresjonsfri overlevelse (progression free survival - PFS) (se Figur 1).

**Figur 1: Progresjonsfri overlevelse i førstelinjestudie (etter behandlingsgruppe)**



Sekundære mål omfattet rater for komplett respons (CR) og generell respons (CR eller partiell respons) i henhold til kriteriene i 1996 NCIWG, responsvarighet, tid til annen behandling, samt sikkerhet i de to behandlingsarmene.

*Sammendrag av førstelinjepopulasjon og utfall*

	Uavhengig gjennomgang av responsrate og -varighet		
	MabCampath n=149	Klorambucil n=148	P-verdi
Median alder (år)	59	60	Ikke relevant
Rai Stadium III/IV-sykdom	33,6%	33,1%	Ikke relevant
Generell responsrate	83,2%	55,4%	<0,0001*
Komplett respons (CR)	24,2%	2,0%	<0,0001*
MRD-negativ****	7,4%	0,0%	0,0008*
Partiell respons (PR)	59,1%	53,4%	Ikke relevant
Responsvarighet**, CR eller PR (måneders)	N=124 16,2	N=82 12,7	Ikke relevant
K-M median (95% konfidensintervall)	(11,5; 23,0)	(10,2; 14,3)	
Tid til annen behandling (måneders)	23,3	14,7	0,0001***
K-M median (95% konfidensintervall)	(20,7; 31,0)	(12,6; 16,8)	

\*Pearson chi-square-test eller Exact-test

\*\* Varighet av beste respons

\*\*\* log-rank test, stratifisert etter Rai-gruppe (stadium I-II vs III-IV)

\*\*\*\* etter 4-farge flow

### *Cytogenetiske analyser i førstelinjepasienter med B-KLL:*

Den cytogenetiske profilen til B-KLL har i økende grad vært kjent for å kunne gi viktig prognostisk informasjon og kanskje også kunne forutsi respons på visse behandlinger. Av førstelinjepasientene (n=282) hvor det var cytogenetiske (FISH) data tilgjengelig ved baseline i studie 4, ble det påvist kromosomavvik hos 82 %, mens normal karyotype ble påvist hos 18 %. Kromosomavvik ble kategorisert i henhold til Döhners hierarkiske modell. Blant førstelinjepasientene, behandlet enten med MabCampath eller klorambucil, var det 21 pasienter med 17p-delesjon, 54 pasienter with 11q-delesjon, 34 pasienter med trisomi 12, 51 pasienter med normal karyotype og 67 pasienter med enkel 13q-delesjon.

ORR var overlegen hos pasienter med 11q-delesjon av enhver type (87 % vs 29 %;  $p < 0,0001$ ) eller eneste delesjon 13q (91 % vs 62 %;  $p = 0,0087$ ) behandlet med MabCampath sammenlignet med klorambucil. En tendens mot forbedret ORR ble observert hos pasienter med 17p-delesjon behandlet med MabCampath (64 % vs 20 %;  $p = 0,0805$ ). Fullstendig remisjon var også i overlegenhet blant pasienter med kun 13q-delesjon behandlet med MabCampath (27 % vs 0 %;  $p = 0,0009$ ). Median PFS var i overlegenhet blant pasienter med kun 13q-delesjon behandlet med MabCampath (24,4 vs 13,0 måneder;  $p = 0,0170$  stratifisert etter Rai-stadium). En tendens mot forbedret PFS ble observert blant pasienter med 17p-delesjon, trisomi 12 og normal karyotype, som ikke nådde signifikansnivå på grunn av et for lite pasientutvalg.

### *Vurdering av CMV ved hjelp av PCR:*

I den randomiserte kontrollerte studien av førstelinjepasienter (studie 4), ble pasienter i MabCampath-gruppen testet ukentlig med henblikk på CMV ved hjelp av PCR-analyse (polymerasekjedereaksjon) fra oppstart frem til behandlingen var avsluttet, og annen hver uke de to første månedene etter behandlingen. I denne studien ble det rapportert om asymptomatisk PCR positiv kun for CMV for 77/147 (52,4 %) av MabCampath-behandlede pasienter; symptomatisk CMV-infeksjon ble rapportert mindre vanlig hos 23/147 MabCampath-behandlede pasienter (16 %). I MabCampath-gruppen fikk 36/77 (46,8%) av pasientene med asymptomatisk PCR-positiv CMV antiviral behandling og 47/77 (61%) av disse pasientene fikk MabCampath-behandlingen avbrutt. Nærvær av asymptomatisk PCR-positiv CMV eller symptomatisk PCR-positiv CMV-infeksjon i løpet av behandlingen med MabCampath hadde ingen målbar virkning på progresjonsfri overlevelse (PFS).

### *Tidligere behandlede pasienter med B-KLL:*

Vurdering av effekten av MabCampath er basert på total respons og overlevelse. Tilgjengelige data fra tre ukontrollerte studier av B-celle kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL) er oppsummert i tabellen under:

<b>Effektparametre</b>	<b>Studie 1</b>	<b>Studie 2</b>	<b>Studie 3</b>
Antall pasienter	93	32	24
Diagnostisk gruppe	Pasienter med B-KLL som hadde fått behandling med et alkylende middel og som ikke hadde effekt av fludarabine	Pasienter med B-KLL som ikke hadde respondert på eller som hadde fått residiv etter behandling med konvensjonell kjemoterapi	Pasienter med B-KLL (pluss en med prolymfocytær leukemi) som ikke hadde respondert på eller som hadde fått residiv etter behandling med fludarabine
Median alder (år)	66	57	62
Sykdomskarakteristika (%)			
Rai stadium III/IV	76	72	71
B symptomer	42	31	21
Tidligere behandling (%):			
Alkylende midler	100	100	92

Fludarabine	100	34	100
Antall tidligere doseringsregimer (range)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Initialt dosering	Gradvis økning fra 3 til 10 til 30 mg	Gradvis økning fra 10 til 30 mg	Gradvis økning fra 10 til 30 mg
Endelig dosering	30 mg iv 3 x ukentlig	30 mg iv 3 x ukentlig	30 mg iv 3 x ukentlig
Total respons (%) (95 % konfidensintervall)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Komplett respons	2	0	0
Delvis respons	31	21	29
Median varighet av respons (måneder) (95 % konfidensintervall)	7 (5-8)	7 (5-23)	11 (6-19)
Median tid til respons (måneder) (95 % konfidensintervall)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Progresjonsfri overlevelse (måneder) (95% konfidensintervall)	4 (3-5)	5 (3 - 7)	7 (3-9)
Overlevelse (måneder): (95 % konfidensintervall)			
Alle pasienter	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Respondere	33 (26-NR)	44 (28-NR)	36 (19-NR)

NR = maksimal overlevelse er ennå ikke oppnådd.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken ble karakterisert hos MabCampath-naïve pasienter med B-celle kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL) som ikke hadde respondert på tidligere behandling med purin-analoger. MabCampath ble gitt som en 2 timers intravenøs infusjon etter den anbefalte doseringsplan som starter på 3 mg økende til 30 mg, 3 ganger ukentlig, i opptil 12 uker. Farmakokinetikken til MabCampath fulgte en 2-compartment modell og viste non-linjær eliminasjonskinetikk. Etter den siste 30 mg dosen var median distribusjonsvolum ved steady-state 0.15 l/kg (område: 0.1-0.4 l/kg), som indikerer at distribusjonen var hovedsakelig til ekstracellulærvæske og plasmarommene. Systemisk clearance avtok ved gjentatt administrasjon, grunnet redusert reseptor-mediert clearance (for eksempel tap av perifere CD52 reseptorer). Ved gjentatt administrasjon og påfølgende økning i plasmakonsentrasjonen, nådde eliminasjonshastigheten nullte-ordens kinetikk. Derfor var halveringstiden 8 timer (område: 2-32 timer) etter den første 30 mg dosen og 6 dager (område: 1-14 dager) etter den siste 30 mg dosen. Steady-state konsentrasjoner ble nådd etter omkring 6 ukers behandling. Det ble ikke observert tegn til ulik farmakokinetikk mellom menn og kvinner, ei heller ble det oppdaget noen alders effekt.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk evaluering av alemtuzumab i dyreforsøk har vært begrenset til cynomolgus ape på grunn av manglende uttrykning av CD52-antigenet hos non-primate arter.

Lymfocytopeni var den mest vanlige behandlingsrelaterte effekten hos denne arten. En svak kumulativ effekt på graden av lymfocytdepleksjon ble observert i gjentatt-dosestudier sammenlignet med enkelt-dosestudier. Lymfocytdepleksjonen ble raskt reversert etter avsluttet dosering. Reversibel neutropeni ble observert etter daglig intravenøs eller subkutan dosering i 30 dager, men ikke etter enkelt-doser eller daglige doser i 14 dager. Histopatologiske undersøkelser av beinmargsprøver viste ingen påfallende forandringer som kunne tilskrives behandlingen. Intravenøse enkelt-doser på 10 og 30 mg/kg medførte moderat til alvorlig dose relatert hypotensjon sammen med en lett tachycardia. MabCampath Fab binding ble observert i lymfoid vev og i det mononukleære fagocytære system. Signifikant Fab binding ble også observert i den mannlige reproduksjonstraktus (epididymis, sæd, sædvæske) og i huden.

I de ovennevnte toksisitetstudier var det ingen andre funn som ga informasjon av signifikant



betydning for klinisk bruk.

Ingen kort- eller langtidsstudier hos dyr har vært utført med MabCampath for å evaluere karsinogent og mutagent potensial.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumedetat  
Polysorbat 80  
Kaliumklorid  
Kaliumdihydrogenfosfat  
Natriumklorid  
Dinatriumfosfatdihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Der er ingen kjente uforlikeligheter med andre medikamenter. Andre legemidler må imidlertid ikke tilsettes MabCampath-infusjonen eller infuseres samtidig gjennom samme intravenøse slange.

### **6.3 Holdbarhet**

*Uåpnet hetteglass:* 3 år.

*Rekonstituert oppløsning:* MabCampath inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. MabCampath skal brukes innen maksimalt 8 timer etter fortykning. Oppløsningen kan oppbevares ved 15°C-30°C eller i kjøleskap. Dette kan bare aksepteres dersom tillaging av oppløsningen foregår under strengt aseptiske forhold, og oppløsningen beskyttes mot lys.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C-8°C)  
Må ikke fryses.  
Oppbevares i originalemballasje for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klart Type I hetteglass lukket med gummikork, inneholder 1 ml konsentrat.

Pakningsstørrelse: eske med 3 hetteglass.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hetteglassinnholdet skal inspiseres for utfellinger og misfarging før administrasjon. Dersom utfellinger er til stede eller konsentratet er misfarget, skal hetteglasset ikke benyttes.

MabCampath inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og det er derfor anbefalt at MabCampath tilberedes for intravenøs infusjon med aseptiske teknikker, og at den fortynnede infusjonsoppløsningen administreres innen 8 timer etter tilbereding (og beskyttes mot lys). Den nødvendige mengde av hetteglassinnholdet skal tilsettes 100 ml natriumkloridoppløsning til infusjon 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoseoppløsning (5 %) til infusjon. Posen skal vendes forsiktig for å blande

oppløsningen. Det må utvises forsiktighet for å sikre at den tilberedte oppløsningen er steril, spesielt fordi den ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre medikamenter skal ikke tilsettes MabCampath infusjonsoppløsningen eller gis samtidig gjennom samme infusjonsslange (se pkt. 4.5).

Forsiktighet skal utvises ved håndtering og tilbereding av MabCampath-oppløsningen. Bruk av latexhansker og beskyttelsesbriller er anbefalt for å hindre eksponering i tilfelle knuste hetteglass eller andre uhell med søl. Kvinner som er gravide eller som forsøker å bli gravide skal ikke håndtere MabCampath.

Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon må følges. Eventuelt søl eller avfall skal destrueres ved forbrenning.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe BV  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden  
Nederland

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/193/002/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

MT-dato for første autorisasjon: 06/07/2001

MT-dato for siste fornyelse: 10/07/2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinal product no longer authorised

**VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

Genzyme Flanders bvba  
Cipalstraat 8  
2440 Geel  
Belgia

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

Bayer Schering Pharma AG  
Müllerstrasse 178  
D-13342 Berlin  
Tyskland

**B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET.**

MT-innehaver skal avtale opplysningene i en informasjonsbrosjyre med nasjonale kompetente myndigheter.

MT-innehaver må sørge for at alle leger som forskriver MabCampath får tilsendt en informasjonspakke som inneholder følgende:

- Informasjonsbrosjyre
- Preparatomtale (SPC) og Pakningsvedlegg og Merking

**Viktige emner som skal inkluderes i informasjonsbrosjyren**

- Risikoen for opportunistiske infeksjoner, særlig CMV-viremi
- Anbefaling om å unngå vaksiner med levende vaksiner i minst 12 måneder etter behandling med MabCampath

- Risikoen for infusjonsreaksjoner
  - Behov for premedisinering
  - At behandling for overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tiltak til resuscitasjon, er tilgjengelig under administrasjonen
  - At risikoen for infusjonsreaksjoner er høyest i den første behandlingsuken
  - At dersom reaksjonen er moderat eller alvorlig må doseringen fortsette på samme nivå (dvs. ingen doseeskalering) til hver dose tolereres godt
  - At dersom behandlingen holdes tilbake i flere enn 7 dager må MabCampath reinstueres med gradvis doseeskalering

- **ANDRE VILKÅR**

MAH vil fortsette å sende inn årlige PSUR, med mindre noe annet er spesifisert fra CHMP.

*Risikohåndteringsplan*

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåking slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) versjon 3.3, presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse, samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

Medicinal product no longer authorised

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Medicinal product no longer authorised

**A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

MabCampath 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske  
Alemtuzumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml inneholder 10 mg alemtuzumab.  
Hver ampulle inneholder 30 mg alemtuzumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer:  
Natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid,  
dinatriumfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæske

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske  
3 x 3 ml ampuller  
30 mg/3 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Intravenøs bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

UTLØPSDATO  
Les preparatomtalen for holdbarheten på det rekonstituerte legemidlet.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).  
Må ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Søl eller overflødig oppløsning skal destrueres ved forbrenning.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:  
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/193/001/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**AMPULLE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

MabCampath 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske  
Alemtuzumab  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 mg/3 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

MabCampath 30 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske  
Alemtuzumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml inneholder 30 mg alemtuzumab.  
Hvert hetteglass inneholder 30 mg alemtuzumab.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Andre innholdsstoffer:  
Natriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid,  
dinatriumfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæske

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske  
3 x 1 ml hetteglass  
30 mg/ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Intravenøs bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

UTLØPSDATO  
Les preparatomtalen for holdbarhet på det rekonstituerte legemidlet.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).  
Må ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskyttes mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Søl eller overflødig oppløsning skal destrueres ved forbrenning.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:  
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/01/193/002/NO

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

MabCampath 30 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske  
Alemtuzumab  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 mg/ml

**6. ANNET**

Medicinal product no longer authorised

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### MabCampath 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske alemtuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MabCampath er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker MabCampath
3. Hvordan du bruker MabCampath
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MabCampath
6. Ytterligere informasjon

#### **1. HVA MABCAMPATH ER, OG HVA DET BRUKES MOT**

MabCampath brukes til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en type kreft i lymfocytene (en type hvite blodceller). Det brukes hos pasienter hvor kombinasjonsbehandling med fludarabin (et annet legemiddel som brukes ved leukemi) ikke er egnet.

Virkestoffet i MabCampath, alemtuzumab, er et monoklonalt antistoff. Et monoklonalt antistoff er et antistoff (en type protein) som er laget for å gjenkjenne og binde seg til en spesiell struktur (såkalt antigen) som finnes i visse celler i kroppen. Ved KLL produseres for mange lymfocytter. Alemtuzumab er laget slik at det skal binde seg til et glykoprotein (et protein som er dekket med suktermolekyler) som finnes på overflaten av lymfocytene. Denne bindingen fører til at lymfocytene dør, og dette hjelper til med å holde KLL under kontroll.

#### **2. HVA MÅ DU TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER MABCAMPATH**

**Bruk ikke MabCampath dersom du:**

- er overfølsom (allergisk) ovenfor alemtuzumab eller proteiner av lignende opphav, eller et av de andre innholdsstoffene i MabCampath (se pkt. 6 "Ytterligere informasjon"). Legen din vil informere deg deretter.
- har en infeksjon.
- har HIV.
- har en aktiv sekundær malignitet (ondartethet).
- er gravid (se også "Graviditet").

**Vis forsiktighet ved bruk av MabCampath:**

Når du får MabCampath **første gang**, kan du oppleve bivirkninger raskt etter de første infusjonene (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger"). Disse bivirkningene vil gradvis reduseres etter hvert som behandlingen fortsetter.



## Du kan også få

- **steroider, antihistaminer** eller **smertestillende** (behandling av feber) for å redusere noen av bivirkningene.

MabCampath-dosen vil ikke økes før bivirkningene har gått tilbake.

Behandling med MabCampath kan redusere din naturlige motstandskraft overfor infeksjoner

- for å gi deg ekstra beskyttelse kan du bli behandlet med **antibiotika** og **antivirale midler**.

Du vil bli undersøkt for symptomer på en bestemt type virusinfeksjon som heter *CMV (cytomegalovirus)* mens du behandles med MabCampath, og i minst 2 måneder etterpå.

## Legen vil følge deg nøye dersom du

- har **hjertesykdom** eller **brystmerter** og/eller du får behandling for å redusere **høyt blodtrykk**, fordi MabCampath kan forverre disse tilstandene. Pasienter med slike lidelser kan ha større risiko for hjerteinfarkt.
- tidligere er blitt behandlet med **cellegift** eller **andre legemidler** som har en høy risiko for å føre til hjerteskaade, legen vil kanskje overvåke hjertefunksjonen din (EKG, puls, kroppsvekt) mens du får MabCampath.
- har andre bivirkninger, som oftest i blodsystemet fordi du tar MabCampath. Legen vil overvåke behandlingseffektene og bedringen din nøye ved å undersøke deg og ta blodprøver regelmessig.
- er eldre enn 65 år da du kan være mer følsom for legemidlet enn andre pasienter.

Du kan oppleve en **allergisk** eller **overfølsomhetsreaksjon** overfor MabCampath-oppløsningen, særlig overfor proteinet den inneholder, mens du får infusjonen. Legen vil behandle deg for dette dersom det skulle skje.

På grunn av muligheten for en livstruende reaksjon på **transfusjon** av ethvert blodprodukt etter behandling med MabCampath, anbefales det at du snakker med din lege om **bestråling av blodprodukter** før du får transfusjon. Du må informere legen hvis du opplever uvanlige symptomer etter en transfusjon.

MabCampath anbefales ikke til barn under 17 år eller hos pasienter som har nyre- eller leversykdom.

## Bruk av andre legemidler sammen med MabCampath

Rådfør deg alltid med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Spesielt skal du **ikke** bruke MabCampath innen 3 uker etter at du har tatt **andre legemidler mot kreft**.

I tillegg bør du ikke vaksineres med vaksiner som inneholder levende virus under behandlingen, og i minst 12 måneder etter avsluttet behandling. Snakk med legen din før du lar deg vaksinere.

## Graviditet

MabCampath skal ikke gis til pasienter som er gravide. Derfor dersom du:

- er gravid eller tror du kan være gravid, må du fortelle legen det med én gang.
- er en fertil kvinne eller en fertil mann, må du bruke sikker prevensjon før du starter behandlingen, under behandlingen og i 6 måneder etter behandlingen.

## **Amming**

Du skal stoppe å amme når du begynner behandlingen, og du skal ikke starte å amme før det har gått minst fire uker etter avsluttet behandling og du har diskutert dette med legen din.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke utført studier av MabCampaths effekt på evnen til bilkjøring og bruk av maskiner. Du må imidlertid utvise forsiktighet da det har vært sett forvirring og søvnighet. Spør legen din om råd.

## **3. HVORDAN DU BRUKER MABCAMPATH**

MabCampath administreres til en av blodårene (venene) dine via drypp (se også "informasjon bare beregnet på helsepersonell").

Hver gang du får MabCampath vil det ta ca. 2 timer å få hele infusjonsoppløsningen inn i blodet ditt.

Behandling med MabCampath kan vare opptil **12 uker** avhengig av bedringen din.

**I løpet av den første uken** vil legen sakte øke dosen med MabCampath sakte for å redusere muligheten for at du får bivirkninger, og slik at kroppen tolererer MabCampath bedre.

Dersom du opplever bivirkninger tidlig vil de lavere startdosene bli gitt gjentatte ganger inntil bivirkningene forsvinner eller reduseres. Legen vil overvåke deg nøye og bestemme hva som er passende mengde MabCampath som skal gis til deg i løpet av hele behandlingsperioden.

### **Dersom du tar for mye av MabCampath**

Legen vil gi deg passende behandling dersom du har bivirkninger.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan MabCampath forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Legen din kan gi deg andre legemidler eller justere dosen din for å redusere eventuelle bivirkninger (se pkt. 2 "Vis forsiktighet ved bruk av MabCampath").**

**Alvorlige bivirkninger**, som omfatter pustevansker, lungebetennelse, veldig tung pust, besvimelse, hjerteinfarkt, lavt antall røde blodceller og blodplater, infeksjoner, hjerneblødning (intrakraniell blødning), har forekommet med dødelig utfall. Sykdommer knyttet til et overaktivt immunsystem, der immunsystemet ditt angriper din egen kropp, kan føre til lavt antall røde blodlegemer, lavt antall blodplater og/eller lavt antall hvite blodlegemer og nervelidelser, og disse kan også være dødelige.

**Kontakt legen umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.**

I tillegg har tester indikert forekomst av antistoff som kan ødelegge røde blodceller (Coombs test).

**Svært vanlige** bivirkninger (sett hos flere enn 1 av 10 pasienter behandlet i kliniske studier):

**Én eller flere av disse bivirkningene oppstår som regel i den første uken etter at behandlingen starter:**

- feber, skjelvinger/frysninger, svette, kvalme, oppkast, lavt blodtrykk, lave nivåer av hvite/røde blodceller, infeksjoner (inkludert lungebetennelse og blodforgiftning), irritasjon og/eller blemmer

i/rundt munnen, lavt nivå av blodplater, tretthet, utslett, kløe, røde hevelser i huden, kortpustethet, hodepine, diaré og tap av matlyst

Vanligvis er problemene bare milde til moderate, og avtar gradvis i løpet av behandlingen.

**Vanlige** bivirkninger ((forekommer hos 1 til 10 av 100 pasienter behandlet i kliniske studier):

- høyt blodtrykk, høy eller lav puls, hjertebank, spasmer i blodårer
- ansiktsrødme, blåmerker i huden
- endringer i smak
- nedsatt berøringssans
- svimmelhet, følelse av at det går rundt, besvimelse, ristende eller skjelvende bevegelser, rastløshet
- øyebetennelse (f.eks. konjunktivitt)
- stikkende eller brennende følelse i huden
- unormal leverfunksjon, forstoppelse, fordøyelsesbesvær, luft i magen
- betennelse, irritasjon og/eller følelse av tetthet i lungene, hals og/eller bihuler, for lite oksygen til organene i kroppen, hoste, opphosting av blod
- blødning i mageregionen (f.eks. i magen og tarmen)
- reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert rødhet, hevelse, smerte, blåmerker, betennelse
- generell følelse av uvelhet, svakhet, smerte i ulike deler av kroppen (muskler, rygg, bryst, bein, ledd, mage og tarm)
- vekttap, dehydrering, tørste, hevelse i nedre del av beina, følelse av temperaturrendring, lave nivåer av kalsium eller natrium i blodet
- influensalignende symptomer
- verkebyller, rødhet i huden eller allergiske hudreaksjoner, blommer i huden
- forvirring, angst, depresjon, søvnløshet

**Mindre vanlige** bivirkninger ((forekommer hos 1 til 10 av 1000 pasienter behandlet i kliniske studier):

- beinmargslidelser
- hjerteforstyrrelser (hjertestans, hjerteinfarkt, akutt hjertesvikt, uregelmessig puls)
- blodforstyrrelser (unormal blodlevring, redusert proteinnivå, lavt kaliumnivå)
- høyt blodsukknivå, forverring av diabetes
- blødning og betennelse i tannkjøttet, blommer på tungen, neseblødning
- væske i lungene, pustevansker, høyfrekvent og skjærende pustelyd, rennende nese, unormale lungefunn, forstyrrelser i lymfekjertelen
- nervøsitet, unormale tanker
- hevelse rundt øyet
- ringelyd i ørene, døvheter
- hikke, raping
- heshet
- unormal nyrefunksjon
- lammelse i tynntarmen
- impotens
- ustødighet, økt muskelspenning
- unormal økt eller endret berøringsfølsomhet
- unormal sansefølelse/følelse eller bevegelse
- smerter ved urinering, redusert urinmengde, økt hyppighet av urinering, blod i urinen, inkontinens
- tumorlysesyndrom (en metabolsk sykdom som kan starte med smerter i siden og blod i urinen)

**Alvorlige bivirkninger**, inkludert pustevansker, lungebetennelse, alvorlig tungpustethet, besvimelse, hjerteinfarkt, autoimmunt fenomen, lavt nivå av røde blodceller og blodplater, infeksjoner, hjerneblødning (intrakraniell blødning) har forekommet med fatalt resultat. **Kontakt legen umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.**

Dessuten har det vært rapportert tester som indikerer forekomst av antistoff som kan ødelegge røde blodceller (Coombs test).

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

## 5. HVORDAN DU OPPBEVARER MABCAMPATH

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke MabCampath etter utløpsdatoen (UTLØPSDATO/EXP) som er angitt på ytteremballasjen og ampulleetiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

MabCampath skal brukes innen 8 timer etter tilberedning. I denne tiden kan oppløsningen oppbevares ved 15 °C-30 °C eller i kjøleskap.

Bruk ikke MabCampath hvis du oppdager tegn på partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke er nødvendig lenger. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av MabCampath

**Virkestoff** er alemtuzumab.

1 ml inneholder 10 mg alemtuzumab. Hver ampulle inneholder 30 mg alemtuzumab.

**Andre innholdsstoffer** er dinatriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan MabCampath ser ut og innholdet i pakningen

MabCampath er et konsentrat til infusjonsvæske som leveres i en glassampulle.

Hver pakke med MabCampath inneholder 3 ampuller.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**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

#### **Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell**

I løpet av den første uken gis 3 mg MabCampath på dag 1, deretter 10 mg på dag 2 og så 30 mg på dag 3, avhengig av tolerabilitet. Deretter gis 30 mg MabCampath tre ganger per uke, på alternerende dager, i inntil 12 uker.

Ampulleinnholdet skal inspiseres for utfellinger og misfarging før administrering. Dersom utfellinger er tilstede eller oppløsningen er misfarget, skal ampullen ikke benyttes.

MabCampath inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, og det anbefales derfor at MabCampath tilberedes for intravenøs infusjon ved bruk av aseptiske teknikker og at den fortyndede infusjonsoppløsningen administreres innen 8 timer etter tilberedning og beskyttes mot lys. Den nødvendige mengde av ampulleinnholdet skal tilsettes, via et sterilt lav-proteinbindende, non-fiber 5 µm filter, til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske. Posen skal vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Det må tas forholdsregler for spesielt å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen fordi den ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre legemidler skal ikke tilsettes i MabCampath-infusjonsoppløsningen, eller gis samtidig som en infusjon i samme intravenøsslange.

Forsiktighet skal utvises ved håndtering og tilberedning av MabCampath-oppløsningen. Bruk av latekshansker og beskyttelsesbriller er anbefalt for å hindre eksponering i tilfelle knuste ampuller eller andre uhell med søl. Kvinner som er gravide eller som forsøker å bli gravide skal ikke håndtere MabCampath.

Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon må følges. Alt søl eller avfall skal destrueres ved forbrenning.

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### MabCampath 30 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske alemtuzumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva MabCampath er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker MabCampath
3. Hvordan du bruker MabCampath
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer MabCampath
6. Ytterligere informasjon

#### **1. HVA MABCAMPATH ER, OG HVA DET BRUKES MOT**

MabCampath brukes til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en type kreft i lymfocytene (en type hvite blodceller). Det brukes hos pasienter hvor kombinasjonsbehandling med fludarabin (et annet legemiddel som brukes ved leukemi) ikke er egnet.

Virkestoffet i MabCampath, alemtuzumab, er et monoklonalt antistoff. Et monoklonalt antistoff er et antistoff (en type protein) som er laget for å gjenkjenne og binde seg til en spesiell struktur (såkalt antigen) som finnes i visse celler i kroppen. Ved KLL produseres for mange lymfocytter. Alemtuzumab er laget slik at det skal binde seg til et glykoprotein (et protein som er dekket med suktermolekyler) som finnes på overflaten av lymfocytene. Denne bindingen fører til at lymfocytene dør, og dette hjelper til med å holde KLL under kontroll.

#### **2. HVA MÅ DU TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER MABCAMPATH**

**Bruk ikke MabCampath dersom du:**

- er overfølsom (allergisk) ovenfor alemtuzumab eller proteiner av lignende opphav, eller et av de andre innholdsstoffene i MabCampath (se pkt. 6 "Ytterligere informasjon"). Legen din vil informere deg deretter.
- har en infeksjon.
- har HIV.
- har en aktiv sekundær malignitet (ondartethet).
- er gravid (se også "Graviditet").

**Vis forsiktighet ved bruk av MabCampath:**

Når du får MabCampath **første gang**, kan du oppleve bivirkninger raskt etter de første infusjonene (se pkt. 4 "Mulige bivirkninger"). Disse bivirkningene vil gradvis reduseres etter hvert som behandlingen fortsetter.

## Du kan også få

- **steroider, antihistaminer** eller **smertestillende** (behandling av feber) for å redusere noen av bivirkningene.

MabCampath-dosen vil ikke økes før bivirkningene har gått tilbake.

Behandling med MabCampath kan redusere din naturlige motstandskraft overfor infeksjoner

- for å gi deg ekstra beskyttelse kan du derfor bli behandlet med **antibiotika** og **antivirale midler**.

Du vil bli undersøkt for symptomer på en bestemt type virusinfeksjon som heter *CMV (cytomegalovirus)* mens du behandles med MabCampath, og i minst 2 måneder etterpå.

## Legen vil følge deg nøye dersom du

- har **hjertesykdom** eller **brystmerter** og/eller du får behandling for å redusere **høyt blodtrykk**, fordi MabCampath kan forverre disse tilstandene. Pasienter med slike lidelser kan ha større risiko for hjerteinfarkt.
- tidligere er blitt behandlet med **cellegift** eller **andre legemidler** som har en høy risiko for å føre til hjerteskaade, legen vil kanskje overvåke hjertefunksjonen din (EKG, puls, kroppsvekt) mens du får MabCampath.
- har andre bivirkninger, som oftest i blodsystemet fordi du tar MabCampath. Legen vil overvåke behandlingseffektene og bedringen din nøye ved å undersøke deg og ta blodprøver regelmessig.
- er eldre enn 65 år da du kan være mer følsom for legemidlet enn andre pasienter.

Du kan oppleve en **allergisk** eller **overfølsomhetsreaksjon** overfor MabCampath-oppløsningen, særlig overfor proteinet den inneholder, mens du får infusjonen. Legen vil behandle deg for dette dersom det skulle skje.

På grunn av muligheten for en livstruende reaksjon på **transfusjon** av ethvert blodprodukt etter behandling med MabCampath, anbefales det at du snakker med din lege om **bestråling av blodprodukter** før du får transfusjon. Du må informere legen hvis du opplever uvanlige symptomer etter en transfusjon.

MabCampath anbefales ikke til barn under 17 år eller hos pasienter som har nyre- eller leversykdom.

## Bruk av andre legemidler sammen med MabCampath

Rådfør deg alltid med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Spesielt skal du **ikke** bruke MabCampath innen 3 uker etter at du har tatt **andre legemidler mot kreft**.

I tillegg bør du ikke vaksineres med vaksiner som inneholder levende virus under behandlingen, og i minst 12 måneder etter avsluttet behandling. Snakk med legen din før du lar deg vaksinere.

## Graviditet

MabCampath må ikke gis til pasienter som er gravide. Derfor dersom du:

- er gravid eller tror du kan være gravid, må du fortelle det til legen med én gang.
- er en fertil kvinne eller en fertil mann, må du bruke sikker prevensjon før du starter behandlingen, under behandlingen og i 6 måneder etter behandlingen.



## **Amming**

Du skal stoppe å amme når du starter behandlingen, og du skal ikke begynne å amme igjen til minst 4 uker etter at du har fullført behandlingen og du har diskutert dette med legen.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke utført studier av MabCampaths effekt på evnen til bilkjøring og bruk av maskiner. Du må imidlertid utvise forsiktighet da det har vært sett forvirring og søvnighet. Spør legen din om råd.

## **3 HVORDAN DU BRUKER MABCAMPATH**

MabCampath administreres til en av blodårene (venene) dine via drypp (se også i Informasjon bare beregnet på helsepersonell”).

Hver gang du får MabCampath vil det ta ca. 2 timer å få hele infusjonsoppløsningen inn i blodet ditt.

Behandling med MabCampath kan vare opptil **12 uker** avhengig av bedringen din.

**I løpet av den første uken** vil legen sakte øke dosen med MabCampath sakte for å redusere muligheten for at du får bivirkninger, og slik at kroppen tolererer MabCampath bedre.

Dersom du opplever bivirkninger tidlig vil de lavere startdosene bli gitt gjentatte ganger inntil bivirkningene forsvinner eller reduseres. Legen vil overvåke deg nøye og bestemme hva som er passende mengde MabCampath som skal gis til deg i løpet av hele behandlingsperioden.

### **Dersom du tar for mye av MabCampath**

Legen din vil gi deg passende behandling dersom du har bivirkninger.

## **4. MULIGE BIVIRKNINGER**

Som alle legemidler kan MabCampath forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Legen din kan gi deg andre legemidler eller justere dosen din for å redusere eventuelle bivirkninger** (se pkt. 2 ”Vis forsiktighet ved bruk av MabCampath”).

**Alvorlige bivirkninger**, som omfatter pustevansker, lungebetennelse, veldig tung pust, besvimelse, hjerteinfarkt, lavt antall røde blodceller og blodplater, infeksjoner, hjerneblødning (intrakraniell blødning), har forekommet med dødelig utfall. Sykdommer knyttet til et overaktivt immunsystem, der immunsystemet ditt angriper din egen kropp, kan føre til lavt antall røde blodlegemer, lavt antall blodplater og/eller lavt antall hvite blodlegemer og nervelidelser, og disse kan også være dødelige.

**Kontakt legen umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.**

I tillegg har tester indikert forekomst av antistoff som kan ødelegge røde blodceller (Coombs test).

**Svært vanlige** bivirkninger (sett hos flere enn 1 av 10 pasienter behandlet i kliniske studier):

**Én eller flere av disse bivirkningene oppstår som regel i den første uken etter at behandlingen starter:**

- feber, skjelvinger/frysninger, svette, kvalme, oppkast, lavt blodtrykk, lave nivåer av hvite/røde blodceller, infeksjoner (inkludert lungebetennelse og blodforgiftning), irritasjon og/eller blommer

i/rundt munnen, lavt nivå av blodplater, tretthet, utslett, kløe, røde hevelser i huden, kortpustethet, hodepine, diaré og tap av matlyst

Vanligvis er problemene bare milde til moderate, og avtar gradvis i løpet av behandlingen.

**Vanlige** bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 100 pasienter behandlet i kliniske studier):

- høyt blodtrykk, høy eller lav puls, hjertebank, spasmer i blodårer
- ansiktsrødme, blåmerker i huden
- endringer i smak
- nedsatt berøringssans
- svimmelhet, følelse av at det går rundt, besvimelse, ristende eller skjelvende bevegelser, rastløshet
- øyebetennelse (f.eks. konjunktivitt)
- stikkende eller brennende følelse i huden
- unormal leverfunksjon, forstoppelse, fordøyelsesbesvær, luft i magen
- betennelse, irritasjon og/eller følelse av tetthet i lungene, hals og/eller bihuler, for lite oksygen til organene i kroppen, hoste, opphosting av blod
- blødning i mageregionen (f.eks. i magen og tarmen)
- reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert rødhet, hevelse, smerte, blåmerker, betennelse
- generell følelse av uvelhet, svakhet, smerte i ulike deler av kroppen (muskler, rygg, bryst, bein, ledd, mage og tarm)
- vekttap, dehydrering, tørste, hevelse i nedre del av beina, følelse av temperaturrendring, lave nivåer av kalsium eller natrium i blodet
- influensalignende symptomer
- verkebyller, rødhet i huden eller allergiske hudreaksjoner, blommer i huden
- forvirring, angst, depresjon, søvnløshet

**Mindre vanlige** bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 av 1000 pasienter behandlet i kliniske studier):

- beinmargslidelser
- hjerteforstyrrelser (hjertestans, hjerteinfarkt, akutthjertesvikt, uregelmessig puls)
- blodforstyrrelser (unormal blodlevring, redusert proteinnivå, lavt kaliumnivå)
- høyt blodsukkernivå, forverring av diabetes
- blødning og betennelse i tannkjøttet, blommer på tungen, neseblødning
- væske i lungene, pustevansker, høyfrekvent og skjærende pustelyd, rennende nese, unormale lungefunn, forstyrrelser i lymfekjertelen
- nervøsitet, unormale tanker
- hevelse rundt øyet
- ringelyd i ørene, døvhet
- hikke, raping
- heshet
- unormal nyrefunksjon
- lammelse i tynntarmen
- impotens
- ustødighet, økt muskelspenning
- unormal økt eller endret berøringsfølsomhet
- unormal sansefølelse/følelse eller bevegelse
- smerter ved urinering, redusert urinmengde, økt hyppighet av urinering, blod i urinen, inkontinens
- tumorlysesyndrom (en metabolsk sykdom som kan starte med smerter i siden og blod i urinen)

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

## 5. HVORDAN DU OPPBEVARER MABCAMPATH

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke MabCampath etter utløpsdatoen (UTLØPSDATO/EXP) som er angitt på ytteremballasjen og hetteglassetiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

MabCampath skal brukes innen 8 timer etter tilberedning. I denne tiden kan oppløsningen oppbevares ved 15 °C-30 °C eller i kjøleskap.

Bruk ikke MabCampath hvis du oppdager tegn på partikler eller misfarging før administrering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste legemidler som ikke er nødvendig lenger. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av MabCampath

**Virkestoff** er alemtuzumab.

1 ml inneholder 30 mg alemtuzumab. Hvert hetteglass inneholder 30 mg alemtuzumab.

**Andre innholdsstoffer** er dinatriumedetat, polysorbat 80, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan MabCampath ser ut og innholdet i pakningen

MabCampath er et konsentrat til infusjonsvæske som leveres i et hetteglass.

Hver pakke med MabCampath inneholder 3 hetteglass.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**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 349811

**Magyarország**  
Genzyme Europe B.V. Képviselőlet  
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**  
Biopharma SRL  
Tel: +40 212 43 42 28

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell**

løpet av den første uken gis 3 mg MabCampath på dag 1, deretter 10 mg på dag 2 og så 30 mg på dag 3, avhengig av tolerabilitet. Deretter gis 30 mg MabCampath tre ganger per uke, på alternerende dager, i inntil 12 uker.

Hetteglassinnholdet skal inspiseres for utfellinger og misfarging før administrering. Dersom utfellinger er tilstede eller oppløsningen er misfarget, skal hetteglasset ikke benyttes.

MabCampath inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, og det anbefales derfor at MabCampath tilberedes for intravenøs infusjon ved bruk av aseptiske teknikker og at den fortynnede infusjonsoppløsningen administreres innen 8 timer etter tilberedning og beskyttes mot lys. Den nødvendige mengde av hetteglassinnholdet skal tilsettes via et sterilt lav-proteinbindende, non-fiber 5

µm filter, til 100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske. Posen skal vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Det må tas forholdsregler for spesielt å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen fordi den ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Andre legemidler skal ikke tilsettes i MabCampath-infusjonsoppløsningen, eller gis samtidig som en infusjon i samme intravenøs slange.

Forsiktighet skal utvises ved håndtering og tilberedning av MabCampath-oppløsningen. Bruk av latekshansker og beskyttelsesbriller er anbefalt for å hindre eksponering i tilfelle knuste hetteglass eller andre uhell med søl. Kvinner som er gravide eller som forsøker å bli gravide skal ikke håndtere MabCampath.

Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon må følges. Alt søl eller avfall skal destrueres ved forbrenning.

Medicinal product no longer authorised