

ANEXO I
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alemtuzumab 10 mg por ml.

Cada ampolla contiene 30 mg de alemtuzumab.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido por ingeniería genética, específico para una glicoproteína de superficie de los linfocitos, de 21-28 kD (CD52). El anticuerpo se produce en un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) en un medio nutriente.

Para la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Concentrado entre incoloro y amarillo muy claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MabCampath está indicado para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han sido tratados con agentes alquilantes y en los que no se ha logrado una respuesta completa o parcial, o que sólo han logrado una remisión de corta duración (menos de 6 meses) tras el tratamiento con fosfato de fludarabina.

4.2 Posología y forma de administración

MabCampath debería ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en el uso de tratamientos oncológicos.

La solución de MabCampath se debe preparar según las instrucciones que se presentan en la sección 6.6. Todas las dosis se deberían administrar por vía endovenosa en perfusión, durante un período aproximado de 2 horas.

Los pacientes deberían ser premedicados con un antihistamínico y un analgésico adecuados, antes de administrarles la primera dosis en cada incremento, y antes de proceder a las subsiguientes perfusiones, según esté indicado desde el punto de vista clínico (véase la sección 4.4).

Se debería administrar de forma rutinaria tratamiento antibiótico y antivírico a todos los pacientes durante todo el tratamiento y una vez concluido éste (véase la sección 4.4).

Durante la primera semana de tratamiento, MabCampath debería ser administrado a dosis crecientes: 3 mg el día 1, 10 mg el día 2 y 30 mg el día 3, asumiendo que cada dosis sea bien tolerada. Posteriormente, la dosis recomendada es de 30 mg al día, administrada 3 veces por semana en días alternos, hasta un máximo de 12 semanas.

En la mayoría de los pacientes, el incremento de la dosis hasta 30 mg se puede lograr en 3-7 días. No obstante, si aparecen reacciones adversas moderadas o graves a causa de la liberación de citocinas (hipotensión, rigidez, fiebre, dificultad respiratoria, escalofríos, erupciones cutáneas y broncoespasmo)

con la dosis de 3 mg o de 10 mg, se debería repetir cada día la administración de éstas dosis hasta que sean bien toleradas antes de seguir intentando aumentar la dosis (véase la sección 4.4).

La mayoría de las respuestas importantes a MabCampath se han logrado con tratamientos de 4-12 semanas de duración. Una vez que un paciente reúne todos los criterios clínicos y de laboratorio de respuesta completa, se debería interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. Si un paciente mejora (es decir, alcanza una respuesta parcial o una situación estable de la enfermedad) y a continuación se mantiene en una situación de meseta sin mejoría adicional durante 4 semanas o más, se debería interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. El tratamiento debería ser interrumpido si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

En caso de infección grave o de toxicidad hematológica grave, se debería interrumpir la administración de MabCampath hasta que el acontecimiento se resuelva. Se recomienda interrumpir la administración de MabCampath en los pacientes en los que el recuento de plaquetas sea $< 25,000/\mu\text{l}$ o en los que muestren una caída en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $< 250/\mu\text{L}$. El tratamiento con MabCampath se puede reiniciar una vez resuelta la infección o el cuadro de toxicidad. La administración de MabCampath debe interrumpirse definitivamente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune relacionadas con MabCampath. La siguiente tabla muestra el procedimiento adecuado para la modificación de la dosis tras la aparición de una toxicidad hematológica durante el tratamiento:

Toxicidad hematológica (plaquetas $< 25,000/\mu\text{L}$ y/o RAN $< 250/\mu\text{l}$)	Reinicio del tratamiento con MabCampath
Primer episodio	Tras la resolución, comience de nuevo con 30 mg.*
Segundo episodio	Tras la resolución, comience de nuevo con 10 mg.*
Tercer episodio	Interrumpir el tratamiento de forma permanente.

*Si el tratamiento se ha interrumpido durante más de 7 días, el tratamiento con MabCampath se debe iniciar nuevamente mediante incremento progresivo de la dosis.

Niños y adolescentes (menores de 17 años):

No se han llevado a cabo estudios. El uso de MabCampath no está recomendado en niños.

Ancianos (mayores de 65 años):

Las recomendaciones son las mismas que para los adultos. Los pacientes deberían ser monitorizados cuidadosamente (véase la sección 4.4).

Pacientes con afectación renal o hepática:

No se han llevado a cabo estudios.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al alemtuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes que presentan infecciones sistémicas activas;
- en pacientes que están infectados por el VIH;
- en pacientes que presentan neoplasias secundarias activas;
- embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas agudas, que pueden ocurrir durante el incremento inicial de la dosis a causa de la liberación de citocinas, incluyen hipotensión, rigidez, fiebre, disnea, escalofríos y erupciones cutáneas. Si estos acontecimientos son moderados o graves, se debería mantener la dosificación al

mismo nivel antes de aumentarla, administrando la premedicación adecuada, hasta que cada dosis sea bien tolerada. Si el tratamiento se interrumpe durante más de 7 días, la administración de MabCampath se debería reiniciar con un aumento gradual de la dosis.

En pacientes tratados con MabCampath han aparecido episodios pasajeros de hipotensión. Se debería tener precaución al tratar pacientes con cardiopatía isquémica, angina de pecho y/o en pacientes que están siendo tratados con fármacos antihipertensivos. En esta población de pacientes se han observado casos de infarto de miocardio y de paro cardíaco asociados con la infusión de MabCampath.

Se debe considerar la evaluación y monitorización continua de la función cardíaca (por ejemplo; ecocardiografía, frecuencia cardíaca y peso corporal) en pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos.

Se recomienda que los pacientes sean premedicados con esteroides por vía oral o intravenosa 30-60 minutos antes de cada infusión de MabCampath durante el incremento escalado de dosis y según esté clínicamente indicado. La premedicación recomendada es hidrocortisona a dosis de 100-200 mg, o equivalente, que se puede reducir una vez alcanzado el aumento gradual de la dosis. Además, se pueden administrar un antihistamínico oral, p. ej., difenhidramina 50 mg, y un analgésico, p. ej., paracetamol 500 mg. En caso de que las reacciones agudas a la infusión persistan, el tiempo de la infusión se puede prolongar hasta 8 horas desde el momento de la reconstitución de MabCampath en solución para la infusión.

De forma inevitable aparece una importante depleción de linfocitos, un efecto farmacológico esperado de MabCampath, y puede ser de duración prolongada. Los recuentos de células T CD4 y CD8 comienzan a aumentar entre las semanas 8-12 durante el tratamiento, y se siguen recuperando durante varios meses después de la interrupción del tratamiento. La mediana del tiempo hasta alcanzar un nivel de 200 células/ μ l es de 2 meses tras la última infusión de MabCampath, pero pueden ser necesarios 6 meses o más para aproximarse a los niveles previos al tratamiento. Esto puede predisponer a los pacientes a la aparición de infecciones oportunistas. Es altamente recomendable iniciar una profilaxis antiinfecciosa (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta dos veces al día, 3 veces por semana, u otra profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y un agente antiherpético efectivo por vía oral, como famciclovir, 250 mg dos veces al día) durante el tratamiento y durante un período mínimo de 4 meses tras haber completado el tratamiento con MabCampath o hasta que el recuento de CD4+ se haya recuperado hasta un nivel igual o superior a 200 células/ μ l, sea cual sea el hecho que se produzca en último lugar. Si no se alcanza el número esperado de células CD4, los pacientes deben permanecer con profilaxis antiinfecciosa durante 4 meses.

Dada la posibilidad de que se produzca una enfermedad del injerto contra el huésped (graft versus host disease, GVHD) en los pacientes gravemente linfopénicos, los productos sanguíneos deberían ser irradiados antes de ser utilizados hasta que la linfopenia se haya resuelto, y en particular, hasta que las células T se hayan repoblado adecuadamente hasta alcanzar una población de al menos 200 células/ μ l o mayor.

Con mucha frecuencia aparece una neutropenia pasajera, de grado 3 o 4, a las 5-8 semanas de iniciado el tratamiento. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento aparece con mucha frecuencia una trombopenia pasajera, de grado 3 o 4, que posteriormente mejora de forma progresiva en la mayoría de los pacientes. Por tanto, está indicado efectuar una monitorización hematológica de los pacientes. Si aparece un cuadro de toxicidad hematológica grave, se debería interrumpir el tratamiento con MabCampath hasta que el cuadro se resuelva. El tratamiento con MabCampath se puede reiniciar una vez resuelta la toxicidad hematológica (véase la sección 4.2). La administración de MabCampath debe interrumpirse definitivamente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune relacionadas con MabCampath.

Durante el tratamiento con MabCampath se deberían practicar hemogramas y recuentos de plaquetas de forma periódica, y con mayor frecuencia en los pacientes que desarrollan cuadros de citopenias.

No se propone que se practique una monitorización regular y sistemática de la expresión de CD52

como práctica rutinaria en la clínica. Sin embargo, si se plantea la posibilidad de un retratamiento, puede ser prudente confirmar la presencia de expresión de CD52.

Los pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad o alergia a MabCampath y a los anticuerpos monoclonales murinos o quiméricos.

Son necesarios tanto los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad como la preparación para iniciar medidas de emergencia en caso de reacción durante la administración (véase la sección 4.2).

Los hombres y mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento con MabCampath (véanse las secciones 4.6 y 5.3).

No se han efectuado estudios dirigidos especialmente a estudiar el efecto de la edad sobre la disposición y la toxicidad de MabCampath. En general, los pacientes ancianos (de edad superior a 65 años) toleran el tratamiento citotóxico peor que los individuos más jóvenes. Dado que la LLC aparece con frecuencia en este grupo de edad avanzada, estos pacientes deberían ser sometidos a una monitorización cuidadosa (véase la sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han efectuado estudios formales sobre interacciones de fármacos con MabCampath. No existen interacciones clínicamente significativas entre MabCampath y otros productos medicinales. No obstante, se recomienda no administrar MabCampath durante un período de 3 semanas después de administrar otros agentes quimioterápicos.

Aunque este tema no ha sido estudiado, se recomienda que durante un período de al menos 12 meses tras el tratamiento con MabCampath los pacientes no sean sometidos a vacunaciones víricas basadas en virus vivos. La capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a cualquier vacuna no ha sido estudiada.

4.6 Embarazo y lactancia

Los hombres y mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento con MabCampath.

Embarazo:

MabCampath está contraindicado durante el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y de este modo puede, de forma potencial, provocar una depleción de linfocitos B y T en el feto. No se han efectuado estudios sobre reproducción con MabCampath. No se sabe si MabCampath puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres gestantes o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Lactancia:

MabCampath está contraindicado durante la lactancia. No se sabe si MabCampath se excreta en la leche humana. Si es necesario administrar el tratamiento con MabCampath, la lactancia se debería interrumpir durante el tratamiento y durante al menos 4 semanas tras el tratamiento con MabCampath.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No obstante, se debería tener precaución, ya que se han notificado casos de somnolencia y confusión.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que más del 80% de los pacientes presenten reacciones adversas. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia aparecen habitualmente durante la primera semana de tratamiento.

En la siguiente tabla se exponen, por orden decreciente de gravedad, las frecuencias de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas, basadas en datos de ensayos clínicos de la población del estudio de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) (n=149). Las frecuencias se definen de acuerdo con el CIOMS III + directriz V (muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100 - < 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000 - < 1/100$). No se dispone de información sobre acontecimientos que ocurran con una frecuencia menor, debido al tamaño de la población estudiada (n=149). Los acontecimientos que aparecen en la columna “Desconocidas” se han comunicado durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Infección por citomegalovirus	Infección vírica	Infecciones oportunistas, reactivación y aparición de infección latente. Otras infecciones víricas, bacterianas, protozoarias y fúngicas*
	Neumonía	Infección	Infección bacteriana	
	Herpes simple	Moniliasis		
		Infecciones por <i>Pneumocystis carinii</i>		
		Neumonitis		
		Herpes zóster		
		Sinusitis		
		Bronquitis		
		Infección del tracto respiratorio superior	Laringitis	
		Faringitis	Rinitis	
		Infección del tracto urinario	Dermatitis fúngica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Trastorno similar al linfoma	Infección por VEB asociada a síndrome linfoproliferativo
Trastornos de la sangre y del sistema	Granulocitopenia		Aplasia de la médula ósea	Reacciones hemorrágicas graves

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
linfático	Trombocitopenia		Coagulación intravascular diseminada	
	Anemia	Fiebre neutropénica	Anemia hemolítica, disminución de la haptoglobina	
		Pancitopenia	Depresión de la médula ósea	
		Leucopenia	Epistaxis	
		Púrpura	Sangrado gingival	
		Linfopenia	Prueba hematológica anormal	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica	Fenómenos autoinmunes *
				Reacción anafiláctica grave y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad
				Prueba de Coombs positiva
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hiponatremia	Agravamiento de la diabetes mellitus	Síndrome de lisis tumoral*
		Deshidratación	Hipocalcemia	
		Pérdida de peso		
		Hipocalcemia		
		Sed		
Trastornos psiquiátricos		Confusión	Nerviosismo	
		Ansiedad	Alteraciones del pensamiento	
		Somnolencia	Despersonalización	
		Depresión	Impotencia	
		Insomnio	Trastorno de la personalidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Pérdida del gusto	Trastorno del equilibrio	Hemorragia intracraneal en pacientes con trombocitopenia*
		Temblor		
		Hipoestesia	Distonía	
		Parestesia	Hiperestesia	
		Hipercinesia		
		Mareo	Alteración del gusto	
	Vértigo	Neuropatía		

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos oculares		Conjuntivitis	Endoftalmitis	
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera	
			Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Parada cardíaca	Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, o disminución de la fracción de eyección en pacientes tratados previamente con agentes cardiotóxicos
			Palpitaciones	
			Fibrilación auricular	
			Taquicardia supraventricular	
			Arritmia	
			Bradicardia	
				Anomalías del ECG
Trastornos vasculares	Hipotensión	Hipertensión	Síncope	
		Vasoespasmos		
		Rubefacción facial	Isquemia periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Broncoespasmo	Estridor	
		Tos	Infiltrados pulmonares	
		Hipoxia	Trastorno respiratorio	
		Hemoptisis	Disminución de los ruidos respiratorios	
			Opresión de garganta	
			Derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos	Hemorragia gastrointestinal	Gastroenteritis	
	Diarrea	Estomatitis	Ulceración de mucosas	
			Ulceración lingual	
			Gingivitis	
		Constipación	Eructos	
		Dispepsia	Hipo	
		Estomatitis ulcerada	Sequedad de boca	
		Flatulencia		
		Dolor abdominal		

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos hepatobiliares		Anomalía de la función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Erupción eritematosa	Erupción máculo-papular	
	Urticaria	Erupción bullosa	Trastorno cutáneo	
	Erupción			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	Dolor en las piernas	
		Dolor esquelético	Hipertonía	
		Dolor de espalda		
		Mialgia		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
			Alteración de la función renal	
			Poliuria	
			Incontinencia urinaria	
			Disminución de la diuresis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rigidez		Edema pulmonar	Reacciones graves relacionadas con la perfusión* (véase el texto debajo de la tabla)
	Fiebre		Edema periférico	
	Fatiga			
	Aumento de la sudación	Dolor	Edema periorbitario	
		Dolor torácico		
		Astenia		
		Malestar general		
		Síntomas gripales		
		Edema		
		Edema bucal		
		Mucositis		
		Sensación de cambio de la temperatura corporal		
		Reacción en el punto de inyección	Hematomas en el punto de inyección	
			Dermatitis en el punto de inyección	
		Dolor en el punto de inyección		

* pueden entrañar riesgo vital o ser fatales

En la lista se incluye el término del MedDRA más apropiado para describir una determinada reacción. La lista no incluye sinónimos o enfermedades relacionadas, aunque también se deben tener en cuenta.

Reacciones relacionadas con la perfusión: Unas reacciones comunicadas con mucha frecuencia (debido a la liberación de citocinas) han sido las reacciones agudas relacionadas con la perfusión, incluyendo fiebre, rigidez, náuseas, vómitos, hipotensión, cansancio, erupción cutánea, urticaria, disnea, cefalea, prurito y diarrea. La mayor parte de estas reacciones son de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Se han producido reacciones graves, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, parada respiratoria, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca grave y parada cardíaca, asociadas a la liberación de citocinas y con resultado de muerte en raras ocasiones. Las reacciones agudas relacionadas con la perfusión aparecen habitualmente durante la primera semana de tratamiento, y se reducen de forma sustancial a partir de entonces. Las reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la perfusión son poco frecuentes tras la primera semana de tratamiento. Tras la administración de MabCampath se han comunicado raramente reacciones anafilácticas graves y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y angioedema. Estos síntomas se pueden aliviar o evitar si se utiliza premedicación y se aumenta gradualmente la dosis (véase la sección 4.4).

Infecciones e infestaciones: Se han comunicado con mucha frecuencia infecciones de grado 3 o 4, incluyendo infecciones por herpes simple y neumonía de grado 3 o 4 de gravedad. Frecuentemente aparecen infecciones oportunistas, incluyendo las debidas a reactivación (por ejemplo, neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC), citomegalovirus (CMV), neumonía por *Aspergillus* y herpes zóster). Se han notificado casos de mucormicosis rinocerebral, pero son poco frecuentes. Durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han observado casos de otras infecciones graves y en ocasiones con desenlace fatal; víricas (p. ej., adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)), bacterianas (incluyendo tuberculosis y micobacteriosis atípicas, nocardiosis), protozoarias (por ejemplo, *Toxoplasma gondii*) y fúngicas, incluyendo las debidas a reactivación de infecciones latentes. El tratamiento profiláctico antiinfeccioso recomendado parece ser efectivo para reducir el riesgo de NPC e infecciones por herpes zóster (véase la sección 4.4).

La disminución prolongada de los linfocitos T que se puede asociar al tratamiento con MabCampath puede llevar a un aumento del riesgo de la reactivación viral latente del virus Epstein-Barr (VEB). En pacientes inmunocomprometidos se ha observado, en casos raros, la evolución de una infección/reactivación por VEB a un trastorno linfoproliferativo asociado a VEB.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentemente se han comunicado reacciones hemorrágicas graves. La pancitopenia ha sido comunicada frecuentemente y puede ser de grado 3 o 4 de gravedad o de naturaleza grave.

Trastornos del sistema inmunológico: Se han comunicado con poca frecuencia fenómenos autoinmunes durante el tratamiento o después del tratamiento con MabCampath (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain Barré y su forma crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica). Pueden entrañar riesgo vital o ser fatales en raras ocasiones.

Una prueba de Coombs positiva es también un acontecimiento frecuente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: En raras ocasiones se ha comunicado un síndrome de lisis tumoral con resultado de muerte.

Trastornos del sistema nervioso: En raras ocasiones se ha observado una hemorragia intracraneal en pacientes con trombocitopenia con resultado de muerte.

Trastornos cardíacos: Se ha comunicado con poca frecuencia insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección en pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotóxicos.

4.9 Sobredosis

Los pacientes han recibido dosis de hasta 240 mg de MabCampath. La frecuencia de acontecimientos adversos de grado 3 o 4, como fiebre, hipotensión y anemia puede ser más elevada en estos pacientes. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosificación de MabCampath. El tratamiento consiste en interrumpir la administración de MabCampath y en la administración de un tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC.

Este medicamento se ha autorizado bajo “Circunstancias excepcionales”. Esto significa que por razones éticas no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este RCP se actualizará cuando sea necesario.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido mediante ingeniería genética, específico para una glicoproteína de 21-28 kD de la superficie celular de los linfocitos (CD52), expresada fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos de la sangre periférica. Alemtuzumab se generó mediante la inserción de seis regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal IgG2a de la rata en una molécula de inmunoglobulina IgG1 humana.

Alemtuzumab provoca la lisis de los linfocitos mediante la unión a la CD52, un antígeno altamente expresado, no modulador, que está presente en la superficie de esencialmente todos los linfocitos B y T, así como en los monocitos, los timocitos y los macrófagos. El anticuerpo media la lisis de los linfocitos por medio de la fijación del complemento y de la citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos. El antígeno ha sido detectado en un pequeño porcentaje (< 5%) de los granulocitos, pero no se ha detectado en los eritrocitos o en las plaquetas. Alemtuzumab no parece dañar a las células madre hematopoyéticas o a las células progenitoras.

La determinación de la eficacia de MabCampath se basa en las tasas globales de respuesta y de supervivencia. Los datos disponibles de tres estudios no controlados sobre leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) se resumen en la siguiente tabla:

Parámetros de eficacia	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Número de pacientes	93	32	24
Grupo diagnóstico	Pacientes con LLC-B que habían recibido un agente alquilante y en los que había fracasado la fludarabina	Pacientes con LLC-B que no habían respondido o habían recaído tras un tratamiento con quimioterapia convencional	Pacientes con LLC-B (más un caso de leucemia prolinfocítica, LPL) que no habían respondido o que habían recaído tras el tratamiento con fludarabina
Mediana de la edad (años)	66	57	62
Características de la enfermedad (%)			
Estadio Rai III/IV	76	72	71
Síntomas B	42	31	21

Parámetros de eficacia	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Tratamientos previos (%): Agentes alquilantes Fludarabina	100 100	100 34	92 100
Número de regímenes previos (intervalo)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Régimen de dosificación inicial	Aumento gradual de la dosis desde 3 a 10 y a 30 mg	Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg	Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg
Régimen de dosificación final	30 mg i.v. 3 veces por semana	30 mg i.v. 3 veces por semana	30 mg i.v. 3 veces por semana
Tasa global de respuesta (%) (Intervalo de confianza del 95%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Respuesta completa	2	0	0
Respuesta parcial	31	21	29
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (Intervalo de confianza del 95%)	7 (5 - 8)	7 (5 - 23)	11 (6 - 19)
Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses) (Intervalo de confianza del 95%)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (meses) (Intervalo de confianza del 95%)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Supervivencia (meses): (Intervalo de confianza del 95%)			
Todos los pacientes	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Respondedores	33 (26-NA)	44 (28-NA)	36 (19-NA)

NA = no alcanzado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética se determinó en pacientes con una leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) no tratados previamente con MabCampath y en los que había fracasado un tratamiento previo con análogos de las purinas. Se administró MabCampath en forma de infusión intravenosa de 2 horas de duración, a la pauta de dosificación recomendada, comenzando con una dosis de 3 mg y aumentándola hasta 30 mg, 3 veces por semana, durante un período de hasta 12 semanas. La farmacocinética de MabCampath siguió un modelo bicompartimental, y mostró una cinética de eliminación no lineal. Tras la última dosis de 30 mg, la mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,15 l/kg (rango: 0,1-0,4 l/kg), hecho que indicaba que la distribución se efectuaba principalmente hacia los compartimientos del líquido extracelular y plasmático. El aclaramiento sistémico disminuyó con la administración repetida, debido a una reducción del aclaramiento mediado por receptor (es decir, a la pérdida de receptores CD52 en la periferia). Con la administración repetida y el aumento consiguiente de la concentración plasmática, la tasa de eliminación se aproximó a una cinética de orden cero. De este modo, la vida media fue de 8 horas (rango: 2-32 horas) después de la primera dosis de 30 mg, y fue de 6 días (rango: 1-14 días) después de la última dosis de 30 mg. Las concentraciones de estado estacionario se alcanzaron después de aproximadamente 6 semanas de administración. No se observó una diferencia aparente en la farmacocinética entre hombres y mujeres, ni se observó tampoco un efecto aparente de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación preclínica de alemtuzumab en animales se ha limitado al mono *Cynomolgus* debido a la falta de expresión del antígeno CD52 en las especies no primates.

En esta especie, la linfopenia fue el efecto relacionado con el tratamiento que se observó con mayor frecuencia. En los estudios sobre dosis repetidas se observó un ligero efecto acumulativo en el grado de depleción de linfocitos, cuando se compararon con los estudios sobre dosis únicas. La depleción de linfocitos fue rápidamente reversible tras la interrupción de la administración del fármaco. Se observó una neutropenia reversible tras la administración intravenosa o subcutánea diaria mantenida durante 30 días, pero no tras la administración de dosis aisladas o la administración diaria mantenida durante 14 días. Los resultados histopatológicos de las muestras de médula ósea no mostraron cambios importantes atribuibles al tratamiento. Las dosis intravenosas aisladas de 10 y 30 mg/kg provocaron una hipotensión moderada o grave, relacionada con la dosis, que se acompañaba de una ligera taquicardia.

Se observó la fijación del Fab de MabCampath en los tejidos linfoides y en el sistema fagocítico mononuclear. También se observó una fijación significativa del Fab en el tracto reproductor del varón (epidídimo, esperma, vesículas seminales) y en la piel.

En los estudios sobre toxicidad anteriormente descritos, ningún otro signo proporciona información de importancia significativa para el uso clínico.

No se han efectuado estudios a corto o a largo plazo con MabCampath en animales para evaluar su potencial mutágeno o carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico

Polisorbato 80

Solución con tampón de fosfato cloruro de sodio, consistente en:

Cloruro potásico

Fosfato potásico monobásico

Cloruro sódico

Fosfato sódico dibásico

Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en la sección 6.6.

No existen incompatibilidades conocidas con otros medicamentos. Sin embargo, no se deberían añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni perfundirse simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

6.3 Período de validez

3 años.

Solución reconstituida: MabCampath no contiene ningún conservante con poder antimicrobiano. MabCampath debería ser utilizado dentro de las primeras 8 horas posteriores a la preparación de la dilución. Las soluciones se pueden almacenar a 15 °C-30 °C o en nevera. Esto sólo se puede aceptar si la preparación de la solución se lleva a cabo bajo condiciones asépticas estrictas y la solución se

protege de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Proteger de la luz. Para proteger de la luz, almacenar en el acondicionamiento original.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Concentrado de 3 ml en una ampolla de 5 ml (vidrio transparente tipo I).

Tamaño del envase: embalaje con 3 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El contenido de la ampolla debería ser examinado antes de la administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si existen partículas o el concentrado tiene color, la ampolla no debería ser utilizada.

MabCampath no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, se recomienda prepararlo empleando técnicas asépticas, y administrar la solución diluida para infusión dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. Se debería añadir la cantidad necesaria del contenido de la ampolla a 100 ml de una solución de 9 ml/ml de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa al 5%, mediante un filtro estéril, con baja fijación de proteínas, sin fibra y de 5 µm. Se debería invertir suavemente la bolsa para lograr la mezcla de la solución.

No se deberían añadir otros productos medicinales a la solución para infusión de MabCampath o infundirse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.

Las mujeres que están embarazadas o que están intentando quedar embarazadas no deberían manipular MabCampath.

Se deberían seguir procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación. Cualquier vertido o material residual debe ser eliminado por incineración.

Se debería tener cuidado al manipular y preparar la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura de la ampolla u otro vertido accidental.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/193/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/07/2001

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alemtuzumab 30 mg por ml

Cada vial contiene 30 mg de alemtuzumab.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido por ingeniería genética, específico para una glicoproteína de superficie de los linfocitos, de 21-28 kD (CD52). El anticuerpo se produce en un cultivo en suspensión de células de mamíferos (ovario de hámster chino) en un medio nutriente.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Concentrado entre incoloro y amarillo muy claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

MabCampath está indicado para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han sido tratados con agentes alquilantes y en los que no se ha logrado una respuesta completa o parcial, o que sólo han logrado una remisión de corta duración (menos de 6 meses) tras el tratamiento con fosfato de fludarabina.

4.2 Posología y forma de administración

MabCampath debería ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en el uso de tratamientos oncológicos.

La solución de MabCampath se debe preparar según las instrucciones que se presentan en la sección 6.6. Todas las dosis se deberían administrar por vía endovenosa en perfusión, durante un período aproximado de 2 horas.

Los pacientes deberían ser premedicados con un antihistamínico y un analgésico adecuados, antes de administrarles la primera dosis en cada incremento, y antes de proceder a las subsiguientes perfusiones, según esté indicado desde el punto de vista clínico (véase la sección 4.4).

Se debería administrar de forma rutinaria tratamiento antibiótico y antivírico a todos los pacientes durante todo el tratamiento y una vez concluido éste (véase la sección 4.4).

Durante la primera semana de tratamiento, MabCampath debería ser administrado a dosis crecientes: 3 mg el día 1, 10 mg el día 2 y 30 mg el día 3, asumiendo que cada dosis sea bien tolerada. Posteriormente, la dosis recomendada es de 30 mg al día, administrada 3 veces por semana en días alternos, hasta un máximo de 12 semanas.

En la mayoría de los pacientes, el incremento de la dosis hasta 30 mg se puede lograr en 3-7 días. No obstante, si aparecen reacciones adversas moderadas o graves a causa de la liberación de citocinas (hipotensión, rigidez, fiebre, dificultad respiratoria, escalofríos, erupciones cutáneas y broncoespasmo)

con la dosis de 3 mg o de 10 mg, se debería repetir cada día la administración de éstas dosis hasta que sean bien toleradas antes de seguir intentando aumentar la dosis (véase la sección 4.4).

La mayoría de las respuestas importantes a MabCampath se han logrado con tratamientos de 4-12 semanas de duración. Una vez que un paciente reúne todos los criterios clínicos y de laboratorio de respuesta completa, se debería interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. Si un paciente mejora (es decir, alcanza una respuesta parcial o una situación estable de la enfermedad) y a continuación se mantiene en una situación de meseta sin mejoría adicional durante 4 semanas o más, se debería interrumpir la administración de MabCampath y monitorizar al paciente. El tratamiento debería ser interrumpido si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

En caso de infección grave o de toxicidad hematológica grave, se debería interrumpir la administración de MabCampath hasta que el acontecimiento se resuelva. Se recomienda interrumpir la administración de MabCampath en los pacientes en los que el recuento de plaquetas sea $< 25,000/\mu\text{l}$ o en los que muestren una caída en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) a $< 250/\mu\text{L}$. El tratamiento con MabCampath se puede reiniciar una vez resuelta la infección o el cuadro de toxicidad. La administración de MabCampath debe interrumpirse definitivamente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune relacionadas con MabCampath. La siguiente tabla muestra el procedimiento adecuado para la modificación de la dosis tras la aparición de una toxicidad hematológica durante el tratamiento:

Toxicidad hematológica (plaquetas $< 25,000/\mu\text{L}$ y/o RAN $< 250/\mu\text{l}$)	Reinicio del tratamiento con MabCampath
Primer episodio	Tras la resolución, comience de nuevo con 30 mg.*
Segundo episodio	Tras la resolución, comience de nuevo con 10 mg.*
Tercer episodio	Interrumpir el tratamiento de forma permanente.

*Si el tratamiento se ha interrumpido durante más de 7 días, el tratamiento con MabCampath se debe iniciar nuevamente mediante incremento progresivo de la dosis.

Niños y adolescentes (menores de 17 años):

No se han llevado a cabo estudios El uso de MabCampath no está recomendado en niños.

Ancianos (mayores de 65 años):

Las recomendaciones son las mismas que para los adultos. Los pacientes deberían ser monitorizados cuidadosamente (véase la sección 4.4).

Pacientes con afectación renal o hepática:

No se han llevado a cabo estudios (véase la sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al alemtuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes que presentan infecciones sistémicas activas;
- en pacientes que están infectados por el VIH;
- en pacientes que presentan neoplasias secundarias activas;
- embarazo y lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas agudas, que pueden ocurrir durante el incremento inicial de la dosis a causa de la liberación de citocinas, incluyen hipotensión, rigidez, fiebre, disnea, escalofríos y erupciones cutáneas. Si estos acontecimientos son moderados o graves, se debería mantener la dosificación al

mismo nivel antes de aumentarla, administrando la premedicación adecuada, hasta que cada dosis sea bien tolerada. Si el tratamiento se interrumpe durante más de 7 días, la administración de MabCampath se debería reiniciar con un aumento gradual de la dosis.

En pacientes tratados con MabCampath han aparecido episodios pasajeros de hipotensión. Se debería tener precaución al tratar pacientes con cardiopatía isquémica, angina de pecho y/o en pacientes que están siendo tratados con fármacos antihipertensivos. En esta población de pacientes se han observado casos de infarto de miocardio y de paro cardíaco asociados con la infusión de MabCampath.

Se debe considerar la evaluación y monitorización continua de la función cardíaca (por ejemplo, ecocardiografía, frecuencia cardíaca y peso corporal) en pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotoxicos.

Se recomienda que los pacientes sean premedicados con esteroides por vía oral o intravenosa 30-60 minutos antes de cada infusión de MabCampath durante el incremento escalado de dosis y según esté clínicamente indicado. La premedicación recomendada es hidrocortisona a dosis de 100-200 mg, o equivalente, que se puede reducir una vez alcanzado el aumento gradual de la dosis. Además, se pueden administrar un antihistamínico oral, p. ej., difenhidramina 50 mg, y un analgésico, p. ej., paracetamol 500 mg. En caso de que las reacciones agudas a la infusión persistan, el tiempo de la infusión se puede prolongar hasta 8 horas desde el momento de la reconstitución de MabCampath en solución para la infusión.

De forma inevitable aparece una importante depleción de linfocitos, un efecto farmacológico esperado de MabCampath, y puede ser de duración prolongada. Los recuentos de células T CD4 y CD8 comienzan a aumentar entre las semanas 8-12 durante el tratamiento, y se siguen recuperando durante varios meses después de la interrupción del tratamiento. La mediana del tiempo hasta alcanzar un nivel de 200 células/ μ l es de 2 meses tras la última infusión de MabCampath, pero pueden ser necesarios 6 meses o más para aproximarse a los niveles previos al tratamiento. Esto puede predisponer a los pacientes a la aparición de infecciones oportunistas. Es altamente recomendable iniciar una profilaxis antiinfecciosa (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta dos veces al día, 3 veces por semana, u otra profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y un agente antiherpético efectivo por vía oral, como famciclovir, 250 mg dos veces al día) durante el tratamiento y durante un período mínimo de 4 meses tras haber completado el tratamiento con MabCampath o hasta que el recuento de CD4+ se haya recuperado hasta un nivel igual o superior a 200 células/ μ l, sea cual sea el hecho que se produzca en último lugar. Si no se alcanza el número esperado de células CD4, los pacientes deben permanecer con profilaxis antiinfecciosa durante 4 meses.

Dada la posibilidad de que se produzca una enfermedad del injerto contra el huésped (graft versus host disease, GVHD) en los pacientes gravemente linfopénicos, los productos sanguíneos deberían ser irradiados antes de ser utilizados hasta que la linfopenia se haya resuelto, y en particular, hasta que las células T se hayan repoblado adecuadamente hasta alcanzar una población de al menos 200 células/ μ l o mayor.

Con mucha frecuencia aparece una neutropenia pasajera, de grado 3 o 4, a las 5-8 semanas de iniciado el tratamiento. Durante las 2 primeras semanas de tratamiento aparece con mucha frecuencia una trombopenia pasajera, de grado 3 o 4, que posteriormente mejora de forma progresiva en la mayoría de los pacientes. Por tanto, está indicado efectuar una monitorización hematológica de los pacientes. Si aparece un cuadro de toxicidad hematológica grave, se debería interrumpir el tratamiento con MabCampath hasta que el cuadro se resuelva. El tratamiento con MabCampath se puede reiniciar una vez resuelta la toxicidad hematológica (véase la sección 4.2). La administración de MabCampath debe interrumpirse definitivamente si aparece anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune relacionadas con MabCampath.

Durante el tratamiento con MabCampath se deberían practicar hemogramas y recuentos de plaquetas de forma periódica, y con mayor frecuencia en los pacientes que desarrollan cuadros de citopenias.

No se propone que se practique una monitorización regular y sistemática de la expresión de CD52

como práctica rutinaria en la clínica. Sin embargo, si se plantea la posibilidad de un retratamiento, puede ser prudente confirmar la presencia de expresión de CD52.

Los pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad o alergia a MabCampath y a los anticuerpos monoclonales murinos o quiméricos.

Son necesarios tanto los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad como la preparación para iniciar medidas de emergencia en caso de reacción durante la administración (véase la sección 4.2).

Los hombres y mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento con MabCampath (véanse las secciones 4.6 y 5.3).

No se han efectuado estudios dirigidos especialmente a estudiar el efecto de la edad sobre la disposición y la toxicidad de MabCampath. En general, los pacientes ancianos (de edad superior a 65 años) toleran el tratamiento citotóxico peor que los individuos más jóvenes. Dado que la LLC aparece con frecuencia en este grupo de edad avanzada, estos pacientes deberían ser sometidos a una monitorización cuidadosa (véase la sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han efectuado estudios formales sobre interacciones de fármacos con MabCampath. No existen interacciones clínicamente significativas entre MabCampath y otros productos medicinales. No obstante, se recomienda no administrar MabCampath durante un período de 3 semanas después de administrar otros agentes quimioterápicos.

Aunque este tema no ha sido estudiado, se recomienda que durante un período de al menos 12 meses tras el tratamiento con MabCampath los pacientes no sean sometidos a vacunaciones víricas basadas en virus vivos. La capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a cualquier vacuna no ha sido estudiada.

4.6 Embarazo y lactancia

Los hombres y mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento con MabCampath.

Embarazo:

MabCampath está contraindicado durante el embarazo. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y de este modo puede, de forma potencial, provocar una depleción de linfocitos B y T en el feto. No se han efectuado estudios sobre reproducción con MabCampath. No se sabe si MabCampath puede provocar daños al feto cuando se administra a mujeres gestantes o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Lactancia:

MabCampath está contraindicado durante la lactancia. No se sabe si MabCampath se excreta en la leche humana. Si es necesario administrar el tratamiento con MabCampath, la lactancia se debería interrumpir durante el tratamiento y durante al menos 4 semanas tras el tratamiento con MabCampath.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre la capacidad para conducir o para utilizar máquinas. No obstante, se debería tener precaución, ya que se han notificado casos de somnolencia y confusión.

4.8 Reacciones adversas

Se puede esperar que más del 80% de los pacientes presenten reacciones adversas. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia aparecen habitualmente durante la primera semana de tratamiento.

En la siguiente tabla se exponen, por orden decreciente de gravedad, las frecuencias de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas, basadas en datos de ensayos clínicos de la población del estudio de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) (n=149). Las frecuencias se definen de acuerdo con el CIOMS III + directriz V (muy frecuente $\geq 1/10$, frecuente $\geq 1/100 - < 1/10$, poco frecuente $\geq 1/1.000 - < 1/100$). No se dispone de información sobre acontecimientos que ocurran con una frecuencia menor, debido al tamaño de la población estudiada (n=149). Los acontecimientos que aparecen en la columna “Desconocidas” se han comunicado durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Infección por citomegalovirus	Infección vírica	Infecciones oportunistas, reactivación y aparición de infección latente. Otras infecciones víricas, bacterianas, protozoarias y fúngicas*
	Neumonía	Infección	Infección bacteriana	
	Herpes simple	Moniliasis		
		Infecciones por <i>Pneumocystis carinii</i>		
		Neumonitis		
		Herpes zóster		
		Sinusitis		
		Bronquitis		
		Infección del tracto respiratorio superior	Laringitis	
		Faringitis	Rinitis	
		Infección del tracto urinario	Dermatitis fúngica	
		Infección fúngica	Onicomycosis	
	Absceso			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Trastorno similar al linfoma	Infección por VEB asociada al síndrome linfoproliferativo
Trastornos de la sangre y del sistema	Granulocitopenia		Aplasia de la médula ósea	Reacciones hemorrágicas graves

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
linfático	Trombocitopenia		Coagulación intravascular diseminada	
	Anemia	Fiebre neutropénica	Anemia hemolítica, disminución de la haptoglobina	
		Pancitopenia	Depresión de la médula ósea	
		Leucopenia	Epistaxis	
		Púrpura	Sangrado gingival	
		Linfopenia	Prueba hematológica anormal	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica	Fenómenos autoinmunes *
				Reacción anafiláctica grave y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad
				Prueba de Coombs positiva
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hiponatremia	Agravamiento de la diabetes mellitus	Síndrome de lisis tumoral*
		Deshidratación	Hipocalcemia	
		Pérdida de peso		
		Hipocalcemia		
		Sed		
Trastornos psiquiátricos		Confusión	Nerviosismo	
		Ansiedad	Alteraciones del pensamiento	
		Somnolencia	Despersonalización	
		Depresión	Impotencia	
		Insomnio	Trastorno de la personalidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Pérdida del gusto	Trastorno del equilibrio	Hemorragia intracraneal en pacientes con trombocitopenia*
		Temblor		
		Hipoestesia	Distonía	
		Parestesia	Hiperestesia	
		Hipercinesia		
	Mareo	Alteración del gusto		

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
		Vértigo	Neuropatía	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	Endoftalmitis	
Trastornos del oído y del laberinto			Sordera	
			Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Parada cardíaca	Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía o disminución de la fracción de eyección en pacientes tratados previamente con agentes cardiotóxicos
		Palpitaciones	Infarto de miocardio	
			Fibrilación auricular	
			Taquicardia supraventricular	
			Arritmia	
			Bradicardia	
			Anomalías del ECG	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Hipertensión	Síncope	
		Vasoespasmos		
		Rubefacción facial	Isquemia periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Broncoespasmo	Estridor	
		Tos	Infiltrados pulmonares	
		Hipoxia	Trastorno respiratorio	
		Hemoptisis	Disminución de los ruidos respiratorios	
			Opresión de garganta	
			Derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos	Hemorragia gastrointestinal	Gastroenteritis	
	Diarrea	Estomatitis	Ulceración de mucosas	
			Ulceración lingual	
			Gingivitis	
		Constipación	Eructos	
		Dispepsia	Hipo	
		Estomatitis ulcerada	Sequedad de boca	

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
		Flatulencia		
		Dolor abdominal		
Trastornos hepatobiliares		Anomalía de la función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Erupción eritematosa	Erupción máculo-papular	
	Urticaria	Erupción bullosa	Trastorno cutáneo	
	Erupción			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	Dolor en las piernas	
		Dolor esquelético	Hipertonía	
		Dolor de espalda		
		Mialgia		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
			Alteración de la función renal	
			Poliuria	
			Incontinencia urinaria	
			Disminución de la diuresis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Rigidez		Edema pulmonar	Reacciones graves relacionadas con la perfusión* (véase el texto debajo de la tabla)
	Fiebre		Edema periférico	
	Fatiga			
	Aumento de la sudación	Dolor	Edema periorbitario	
		Dolor torácico		
		Astenia		
		Malestar general		
		Síntomas gripales		
		Edema		
		Edema bucal		
		Mucositis		
		Sensación de cambio de la temperatura corporal		
		Reacción en el punto de inyección	Hematomas en el punto de inyección	
			Dermatitis en el punto de inyección	

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
			Dolor en el punto de inyección	

* pueden entrañar riesgo vital o ser fatales

En la lista se incluye el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción. La lista no incluye sinónimos o enfermedades relacionadas, aunque también se deberían tener en cuenta.

Reacciones relacionadas con la perfusión: Unas reacciones comunicadas con mucha frecuencia (debido a la liberación de citocinas) han sido las reacciones agudas relacionadas con la perfusión, incluyendo fiebre, rigidez, náuseas, vómitos, hipotensión, cansancio, erupción cutánea, urticaria, disnea, cefalea, prurito y diarrea. La mayor parte de estas reacciones son de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Se han producido reacciones graves, incluyendo broncospasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, parada respiratoria, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca grave y parada cardíaca, asociadas a la liberación de citocinas y con resultado de muerte en raras ocasiones. Las reacciones agudas relacionadas con la perfusión aparecen habitualmente durante la primera semana de tratamiento, y se reducen de forma sustancial a partir de entonces. Las reacciones de grado 3 o 4 relacionadas con la perfusión son poco frecuentes tras la primera semana de tratamiento. Tras la administración de MabCampath se han comunicado raramente reacciones anafilácticas graves y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico y angioedema. Estos síntomas se pueden aliviar o evitar si se utiliza premedicación y se aumenta gradualmente la dosis (véase la sección 4.4).

Infecciones e infestaciones: Se han comunicado con mucha frecuencia infecciones de grado 3 o 4, incluyendo infecciones por herpes simple y neumonía de grado 3 o 4 de gravedad. Frecuentemente aparecen infecciones oportunistas, incluyendo las debidas a reactivación (por ejemplo, neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC), citomegalovirus (CMV), neumonía por *Aspergillus* y herpes zóster). Se han notificado casos de mucormicosis rinocerebral, pero son poco frecuentes. Durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización se han observado casos de otras infecciones graves y en ocasiones con desenlace fatal; víricas (p. ej., adenovirus, parainfluenza, hepatitis B, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)), bacterianas (incluyendo tuberculosis y micobacteriosis atípicas, nocardiosis), protozoarias (por ejemplo, *Toxoplasma gondii*) y fúngicas, incluyendo las debidas a la reactivación de infecciones latentes. El tratamiento profiláctico antiinfeccioso recomendado parece ser efectivo para reducir el riesgo de NPC e infecciones por herpes zóster (véase la sección 4.4).

La disminución prolongada de los linfocitos T que se puede asociar al tratamiento con MabCampath puede llevar a un aumento del riesgo de la reactivación viral latente del virus Epstein-Barr (VEB). En pacientes inmunocomprometidos se ha observado, en casos raros, la evolución de una infección/reactivación por VEB a un trastorno linfoproliferativo asociado a VEB.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentemente se han comunicado reacciones hemorrágicas graves. La pancitopenia ha sido comunicada frecuentemente y puede ser de grado 3 o 4 de gravedad o de naturaleza grave.

Trastornos del sistema inmunológico: Se han comunicado con poca frecuencia fenómenos autoinmunes durante o después del tratamiento con MabCampath (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica, síndrome de Guillain Barré y su forma crónica, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica). Pueden entrañar riesgo vital o ser fatales en raras ocasiones.

Una prueba de Coombs positiva es también un acontecimiento frecuente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: En raras ocasiones se ha comunicado un síndrome de lisis tumoral con resultado de muerte.

Trastornos del sistema nervioso: En raras ocasiones se ha observado una hemorragia intracraneal en pacientes con trombocitopenia con resultado de muerte.

Trastornos cardíacos: Se ha comunicado con poca frecuencia insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección en pacientes tratados previamente con agentes potencialmente cardiotóxicos.

4.9 Sobredosis

Los pacientes han recibido dosis de hasta 240 mg de MabCampath. La frecuencia de acontecimientos adversos de grado 3 o 4, como fiebre, hipotensión y anemia puede ser más elevada en estos pacientes. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosificación de MabCampath. El tratamiento consiste en interrumpir la administración de MabCampath y en la administración de un tratamiento de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anticuerpo monoclonal, código ATC: L01X C.

Este medicamento se ha autorizado bajo “Circunstancias excepcionales”. Esto significa que por razones éticas no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este RCP se actualizará cuando sea necesario.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido mediante ingeniería genética, específico para una glicoproteína de 21-28 kD de la superficie celular de los linfocitos (CD52), expresada fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos de la sangre periférica. Alemtuzumab se generó mediante la inserción de seis regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal IgG2a de la rata en una molécula de inmunoglobulina IgG1 humana.

Alemtuzumab provoca la lisis de los linfocitos mediante la unión a la CD52, un antígeno altamente expresado, no modulador, que está presente en la superficie de esencialmente todos los linfocitos B y T, así como en los monocitos, los timocitos y los macrófagos. El anticuerpo media la lisis de los linfocitos por medio de la fijación del complemento y de la citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos. El antígeno ha sido detectado en un pequeño porcentaje (< 5%) de los granulocitos, pero no se ha detectado en los eritrocitos o en las plaquetas. Alemtuzumab no parece dañar a las células madre hematopoyéticas o a las células progenitoras.

La determinación de la eficacia de MabCampath se basa en las tasas globales de respuesta y de supervivencia. Los datos disponibles de tres estudios no controlados sobre leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) se resumen en la siguiente tabla:

Parámetros de eficacia	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Número de pacientes	93	32	24
Grupo diagnóstico	Pacientes con LLC-B que habían recibido un agente alquilante y en los que había fracasado la fludarabina	Pacientes con LLC-B que no habían respondido o habían recaído tras un tratamiento con quimioterapia convencional	Pacientes con LLC-B (más un caso de leucemia prolinfocítica, LPL) que no habían respondido o que habían recaído tras el tratamiento con fludarabina
Mediana de la edad (años)	66	57	62
Características de la enfermedad (%)			
Estadio Rai III/IV	76	72	71
Síntomas B	42	31	21
Tratamientos previos (%):			
Agentes alquilantes	100	100	92
Fludarabina	100	34	100
Número de regímenes previos (intervalo)	3 (2-7)	3 (1-10)	3 (1-8)
Régimen de dosificación inicial	Aumento gradual de la dosis desde 3 a 10 y a 30 mg	Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg	Aumento gradual de la dosis desde 10 a 30 mg
Régimen de dosificación final	30 mg i.v. 3 veces por semana	30 mg i.v. 3 veces por semana	30 mg i.v. 3 veces por semana
Tasa global de respuesta (%) (Intervalo de confianza del 95%)	33 (23-43)	21 (8-33)	29 (11-47)
Respuesta completa	2	0	0
Respuesta parcial	31	21	29
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (Intervalo de confianza del 95%)	7 (5 - 8)	7 (5 - 23)	11 (6 - 19)
Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses) (Intervalo de confianza del 95%)	2 (1-2)	4 (1-5)	4 (2-4)
Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (meses) (Intervalo de confianza del 95%)	4 (3-5)	5 (3-7)	7 (3-9)
Supervivencia (meses): (Intervalo de confianza del 95%)			
Todos los pacientes	16 (12-22)	26 (12-44)	28 (7-33)
Respondedores	33 (26-NA)	44 (28-NA)	36 (19-NA)

NA = no alcanzado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética se determinó en pacientes con una leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B) no tratados previamente con MabCampath y en los que había fracasado un tratamiento previo con análogos de las purinas. Se administró MabCampath en forma de infusión intravenosa de 2 horas de duración, a la pauta de dosificación recomendada, comenzando con una dosis de 3 mg y aumentándola

hasta 30 mg, 3 veces por semana, durante un período de hasta 12 semanas. La farmacocinética de MabCampath siguió un modelo bicompartimental, y mostró una cinética de eliminación no lineal. Tras la última dosis de 30 mg, la mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,15 l/kg (rango: 0,1-0,4 l/kg), hecho que indicaba que la distribución se efectuaba principalmente hacia los compartimientos del líquido extracelular y plasmático. El aclaramiento sistémico disminuyó con la administración repetida, debido a una reducción del aclaramiento mediado por receptor (es decir, a la pérdida de receptores CD52 en la periferia). Con la administración repetida y el aumento consiguiente de la concentración plasmática, la tasa de eliminación se aproximó a una cinética de orden cero. De este modo, la vida media fue de 8 horas (rango: 2-32 horas) después de la primera dosis de 30 mg, y fue de 6 días (rango: 1-14 días) después de la última dosis de 30 mg. Las concentraciones de estado estacionario se alcanzaron después de aproximadamente 6 semanas de administración. No se observó una diferencia aparente en la farmacocinética entre hombres y mujeres, ni se observó tampoco un efecto aparente de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La evaluación preclínica de alemtuzumab en animales se ha limitado al mono *Cynomolgus* debido a la falta de expresión del antígeno CD52 en las especies no primates.

En esta especie, la linfopenia fue el efecto relacionado con el tratamiento que se observó con mayor frecuencia. En los estudios sobre dosis repetidas se observó un ligero efecto acumulativo en el grado de depleción de linfocitos, cuando se compararon con los estudios sobre dosis únicas. La depleción de linfocitos fue rápidamente reversible tras la interrupción de la administración del fármaco. Se observó una neutropenia reversible tras la administración intravenosa o subcutánea diaria mantenida durante 30 días, pero no tras la administración de dosis aisladas o la administración diaria mantenida durante 14 días. Los resultados histopatológicos de las muestras de médula ósea no mostraron cambios importantes atribuibles al tratamiento. Las dosis intravenosas aisladas de 10 y 30 mg/kg provocaron una hipotensión moderada o grave, relacionada con la dosis, que se acompañaba de una ligera taquicardia.

Se observó la fijación del Fab de MabCampath en los tejidos linfoides y en el sistema fagocítico mononuclear. También se observó una fijación significativa del Fab en el tracto reproductor del varón (epidídimo, espermatozoides, vesículas seminales) y en la piel.

En los estudios sobre toxicidad anteriormente descritos, ningún otro signo proporciona información de importancia significativa para el uso clínico.

No se han efectuado estudios a corto o a largo plazo con MabCampath en animales para evaluar su potencial mutágeno o carcinógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico

Polisorbato 80

Solución con tampón de fosfato cloruro sódico, consistente en:

Cloruro potásico

Fosfato potásico monobásico

Cloruro sódico

Fosfato sódico dibásico

Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros excepto los mencionados en la sección 6.6.

No existen incompatibilidades conocidas con otros medicamentos. Sin embargo, no se deben añadir otros medicamentos a la solución para perfusión de MabCampath ni perfundirse simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

6.3 Período de validez

3 años.

Solución reconstituida: MabCampath no contiene ningún conservante con poder antimicrobiano. MabCampath debería ser utilizado dentro de las primeras 8 horas posteriores a la preparación de la dilución. Las soluciones se pueden almacenar a 15 °C-30 °C o en nevera. Esto sólo se puede aceptar si la preparación de la solución se lleva a cabo bajo condiciones asépticas estrictas y la solución se protege de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Proteger de la luz. Para proteger de la luz, almacenar en el acondicionamiento original.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Concentrado de 1 ml en un vial de 2 ml (vidrio transparente tipo I).

Tamaño del envase: embalaje con 3 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El contenido del vial debería ser examinado antes de la administración para descartar la existencia de partículas o decoloración. Si existen partículas o el concentrado tiene color, el vial no debería ser utilizado.

MabCampath no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, se recomienda prepararlo empleando técnicas asépticas, y administrar la solución diluida para infusión dentro de las 8 horas siguientes a su preparación. Se debería añadir la cantidad necesaria del contenido del vial a 100 ml de una solución de 9 ml/ml de cloruro sódico (0,9%) o de glucosa al 5%, Se debería invertir suavemente la bolsa para lograr la mezcla de la solución.

No se deberían añadir otros productos medicinales a la solución para infusión de MabCampath o infundirse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.

Las mujeres que están embarazadas o que están intentando quedar embarazadas no deberían manipular MabCampath.

Se deberían seguir procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación. Cualquier vertido o material residual debe ser eliminado por incineración.

Se debería tener cuidado al manipular y preparar la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura del vial u otro vertido accidental.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/193/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/07/2001
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE DE LA SUBSTANCIA ACTIVA BIOLÓGICA Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE DE LA SUBSTANCIA ACTIVA BIOLÓGICA Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre o razón social del fabricante responsables de la liberación de los lotes

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
D-13342 Berlín
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización seguirá presentando informes actualizados y periódicos de seguridad cada año, salvo que se especifique de otra forma por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP):

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos

1. La empresa iniciará y finalizará la Fase III del estudio, CAM 307, con pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). El protocolo del estudio clínico se ha presentado a la EMEA y a los ponentes. Un informe relativo a la inclusión de paciente se propocionará anualmente. El informe del estudio clínico se presentará en noviembre de 2008.

Un informe sobre la situación de las obligaciones anteriores se presentará anualmente en el momento de la presentación de la reevaluación anual.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Alemtuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Alemtuzumab 10 mg por m
Cada ampolla contiene 30 mg de alemtuzumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes:
Edetato disódico
Polisorbato 80
Solución salina con tampón de fosfato, consistente en: cloruro potásico, fosfato potásico monobásico, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 ampollas de 3 ml

5. FORMA, Y SI ES NECESARIO, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Lea el prospecto para consultar el período de validez del producto reconstituido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Preservar de la luz. Para protegerlo de la luz, conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Cualquier porción derramada o sobrante del producto debe eliminarse por incineración

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización:
Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/193/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

AMPOLLA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Alemtuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Alemtuzumab 30 mg por ml
Cada vial contiene 30 mg de alemtuzumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes:
Edetato disódico
Polisorbato 80
Solución salina con tampón de fosfato, consistente en: cloruro potásico, fosfato potásico monobásico, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 viales de 1 ml

5. FORMA, Y SI ES NECESARIO, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Lea el prospecto para consultar el período de validez del producto reconstituido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Preservar de la luz. Para protegerlo de la luz, conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Cualquier porción derramada o sobrante del producto debe eliminarse por incineración

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular de la autorización de comercialización:

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/193/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

MabCampath 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Alemtuzumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es MabCampath y para qué se utiliza
2. Antes de que se le administre MabCampath
3. Cómo usar MabCampath
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MabCampath
6. Información adicional

1. QUÉ ES MABCAMPATH Y PARA QUÉ SE UTILIZA

MabCampath es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen de forma específica a otra proteína única denominada antígeno. MabCampath se une a un antígeno de la superficie de determinados glóbulos blancos de la sangre, llamados linfocitos.

Los pacientes con LLC tienen un exceso de linfocitos anormales, que desplazan a las células sanas en la médula ósea, el lugar donde se forman la mayor parte de las nuevas células sanguíneas. Este desplazamiento de células sanas también se produce en el torrente sanguíneo y en otros órganos. Después de unirse a los linfocitos anómalos, MabCampath los destruye, y son gradualmente eliminados del cuerpo por los procesos biológicos normales.

MabCampath se utiliza para el tratamiento de los pacientes que padecen una leucemia linfocítica crónica (LLC), una enfermedad maligna de los glóbulos blancos, cuando han fracasado otros tratamientos previos, como los agentes alquilantes y el fosfato de fludarabina.

2. ANTES DE QUE SE LE ADMINISTRE MABCAMPATH

No use MabCampath:

- si usted es alérgico al alemtuzumab o a las proteínas de origen similar, o a cualquier otro componente de los contenidos en la ampolla. Su médico le informará adecuadamente.
- si padece una infección.
- si está infectado por el VIH.
- si tiene un proceso maligno secundario.
- si usted está embarazada o está lactando (véase también a continuación).

Tenga especial cuidado con MabCampath:

Cuando reciba MabCampath por primera vez, puede presentar efectos adversos poco tiempo después de las primeras perfusiones (Véase la Sección 4 “Posibles efectos adversos”). Estos efectos se reducirán progresivamente si se continúa el tratamiento. Si estos efectos son importantes, se le pueden administrar medicamentos antihistamínicos y analgésicos (tratamiento para la fiebre) para reducir

algunos de estos efectos adversos. La dosis de MabCampath no se incrementará hasta que los efectos se reduzcan.

El tratamiento con MabCampath puede reducir su resistencia natural a las infecciones y por tanto se le podrían administrar antibióticos para proporcionarle una protección extra.

Si usted tiene una enfermedad cardíaca o sufre dolores en el pecho y/o usted está siendo tratado con medicamentos para reducir la presión sanguínea elevada, su médico le controlará de forma cuidadosa, ya que MabCampath puede empeorar estos problemas. Los pacientes con estas afecciones pueden tener mayor riesgo de sufrir un ataque cardíaco.

Si usted ha sido previamente tratado con quimioterapia u otros medicamentos que tengan un alto riesgo de provocar daños al corazón, puede que su médico quiera controlar su función cardíaca (electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca, peso corporal) mientras esté siendo tratado con MabCampath.

MabCampath también puede provocar otros efectos adversos, la mayoría de los cuales son trastornos de la sangre. Por este motivo, su médico controlará cuidadosamente los efectos del tratamiento y su evolución examinándole y obteniendo muestras de sangre para análisis de forma regular.

Si usted tiene más de 65 años de edad, se le controlará de forma muy estrecha, dado que usted puede tolerar la medicación peor que otros pacientes.

Si usted es un hombre o una mujer en edad fértil, debería asegurarse de utilizar un método fiable de control de la natalidad durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del tratamiento. Esto se debe a que los efectos de MabCampath sobre la reproducción son desconocidos.

La seguridad y eficacia de MabCampath no han sido establecidas en niños (menores de 17 años) o en pacientes con alteraciones renales o hepáticas.

Toma de otros medicamentos:

Usted debería informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otras medicinas, incluso las que no le han sido recetadas.

En particular, no se le debería administrar MabCampath durante las 3 semanas posteriores a la toma de cualquier otro fármaco para el tratamiento del cáncer. Además, no debería ser vacunado con vacunas víricas vivas durante el tratamiento y durante al menos 12 meses después de haber terminado su tratamiento. Hable con su médico antes de recibir ningún tipo de vacuna.

Embarazo

MabCampath no debe ser administrado a las pacientes embarazadas, por tanto:

- si usted está embarazada o cree que puede estarlo, debe comunicárselo inmediatamente a su médico.
- si usted está en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada utilizando métodos anticonceptivos eficaces antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

Lactancia

MabCampath no debe ser administrado a las pacientes que están en periodo de lactancia. Usted debe dejar de amamantar a su hijo cuando comience el tratamiento y no debe iniciar de nuevo la lactancia hasta al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento y de haber consultado a su médico sobre esta cuestión.

Conducción y uso de máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de MabCampath. Sin embargo, se debe tener precaución ya que se han comunicado casos de confusión y somnolencia. Debe solicitar el consejo de su médico.

3. CÓMO SE UTILIZA MABCAMPATH

La solución de MabCampath se presenta en una ampolla de cristal. Los contenidos de la ampolla se extraen y se añaden a una solución de cloruro sódico o de glucosa, contenida en una bolsa de goteo. A continuación se conectan las líneas de la bolsa de goteo directamente a una de sus venas (véase también “Información adicional para médicos o profesionales sanitarios”).

MabCampath se administra en forma de solución directamente en el torrente circulatorio a través de una vena. Esto se conoce como perfusión intravenosa. Cada vez que se le administre MabCampath, serán necesarias aproximadamente 2 horas para que la solución penetre en su sangre.

Durante la primera semana se administran 3 mg de MabCampath en la solución el Día 1, a continuación 10 mg el Día 2, y posteriormente 30 mg el Día 3. El tratamiento con MabCampath se continuará administrando a razón de 30 mg tres días por semana.

Usted puede presentar efectos adversos tempranos, y en ese caso se pueden repetir las dosis iniciales más pequeñas hasta que los efectos desaparezcan o disminuyan. El plan consiste en aumentar lentamente las cantidades de MabCampath para reducir la posibilidad de aparición de efectos adversos y para permitir que su organismo lo tolere mejor. El médico le controlará cuidadosamente y decidirá cuales son las cantidades adecuadas de MabCampath que se le van a administrar durante todo el periodo de tratamiento.

El tratamiento con MabCampath se puede mantener hasta 12 semanas, dependiendo de su evolución.

Si usted recibe más MabCampath del que debiera

El médico le tratará según sea necesario, si usted presenta cualquier tipo de efecto adverso.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MabCampath puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos que se mencionan a continuación se deben habitualmente a MabCampath, dado que en general este afecta al sistema inmune del organismo y reduce la resistencia a la infección. Algunas infecciones pueden ser graves, y en algunas ocasiones mortales. Su médico le puede prescribir otros medicamentos o cambiar la dosificación para ayudar a reducir cualquier efecto adverso.

Si no está seguro de los efectos adversos que se mencionan a continuación, pida a su médico que se los explique.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos más frecuentes debidos a MabCampath (descritos en más de 1 de cada 10 pacientes en ensayos clínicos) y que pueden aparecer en una fase inicial del tratamiento incluyen fiebre, temblores/escalofríos, sudación, náuseas (sensación de mareo), vómitos, tensión arterial baja, disminución del número de glóbulos rojos/blancos, disminución del número de plaquetas en la sangre, cansancio, erupción cutánea, picor, falta de aire, dolor de cabeza, diarrea y pérdida de apetito.

Habitualmente, uno o más de estos síntomas aparecen durante la primera semana de tratamiento. Habitualmente son sólo de intensidad leve o moderada y disminuyen gradualmente durante el curso del tratamiento.

Es muy frecuente que aparezca una neumonía durante el tratamiento. Su médico le puede administrar un tratamiento adicional con antibióticos o antivíricos para reducir el riesgo de ésta y otras infecciones.

Los efectos adversos habituales de MabCampath (descritos en más de 1 de cada 100 pacientes en ensayos clínicos) incluyen:

Trastornos cardíacos y de la sangre: elevación de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, sensación de taquicardia, espasmo de los vasos sanguíneos, enrojecimiento de la cara, hematomas en la piel.

Sistema nervioso y órganos de los sentidos: cambios en la sensación del gusto, reducción de la sensación del tacto, mareo, sensación de vértigo, temblor o movimientos inseguros, inquietud, inflamación de los ojos, hormigueo o sensación de quemazón en la piel.

Sistema gastrointestinal y hepático: dolor en el abdomen, hemorragia en el estómago y el intestino, inflamación, irritación y/o ulceración de la boca, alteraciones de la función del hígado, estreñimiento, indigestión, aumento de los gases en el abdomen.

Sistema respiratorio: inflamación, irritación y/u opresión de los pulmones, la garganta y/o los senos, reducción de la cantidad de oxígeno que llega a los órganos del cuerpo, tos, expectoración de sangre.

Trastornos generales: hemorragias (por ejemplo, en el estómago y el intestino o en la cabeza), dolor, enrojecimiento o inflamación en el punto de la inyección, sensación general de malestar, debilidad, dolor en varias partes del cuerpo (músculos, espalda, pecho, huesos, articulaciones), pérdida de peso, deshidratación, sed, exceso de líquidos en el cuerpo, disminución de los niveles de calcio o de sodio, sensación de cambio de la temperatura corporal, síntomas de gripe, abscesos, erupciones cutáneas, ampollas en la piel, confusión, ansiedad, depresión, somnolencia o insomnio.

Las infecciones más frecuentes (descritas en más de 1 de cada 100 pacientes en ensayos clínicos) incluyen: neumonías (bacterianas), por *Candida* (fúngicas), herpes y herpes zóster (víricas), e infecciones respiratorias, urinarias, gastrointestinales y otras infecciones bacterianas generalizadas.

Los efectos adversos poco frecuentes de MabCampath (descritos en más de 1 de cada 1000 pacientes en ensayos clínicos) pueden ser más graves, e incluyen: trastornos de la médula ósea, trastornos cardíacos (paro cardíaco, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, frecuencia cardíaca anormalmente rápida, disminución de la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca irregular), trastornos de la sangre (alteraciones de la coagulación, disminución de las proteínas, niveles bajos de potasio), hemorragias e inflamación de las encías, hemorragias nasales, acumulación de líquido en los pulmones, dificultad para respirar, hallazgos anormales en los pulmones, trastornos de los ganglios linfáticos, nerviosismo, alteraciones del pensamiento, ruidos de timbre en los oídos, hipo, sordera, funcionamiento anormal de los riñones, diabetes, impotencia, desvanecimientos, trastornos del equilibrio, trastorno de la tensión muscular, hinchazón alrededor de los ojos, sensibilidad de la piel, reacciones alérgicas (hipersensibilidad), hematomas en el punto de inyección.

Un efecto adverso poco frecuente (no descrito en ensayos clínicos) es un trastorno especial (denominado síndrome de lisis tumoral) que puede comenzar con un dolor en el costado y de sangre en la orina. Otro efecto adverso poco frecuente (denominado hemorragia intracraneal) puede provocar un sangrado en el interior del cerebro.

En casos muy raros se han producido efectos adversos graves con resultado de muerte, incluyendo dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones, sensación extrema de ahogo, desvanecimiento,

ataque cardíaco, fenómenos autoinmunes y disminución de los niveles de glóbulos rojos y de plaquetas.

Además, se han observado indicios de la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos (prueba de Coombs).

5. CONSERVACIÓN DE MABCAMPATH

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

MabCampath no debe ser utilizado después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el embalaje exterior y en la etiqueta de la ampolla.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Preservar de la luz. Para protegerlo de la luz, conservar en el embalaje original.

El contenido de la ampolla debe ser examinado antes de la administración para la detección de partículas y decoloración. Si se observan partículas o si la solución tiene color, la ampolla no debe ser utilizada.

La solución de MabCampath para perfusión se debe administrar en las primeras 8 horas posteriores a su preparación. La solución de MabCampath para perfusión se puede almacenar a temperatura ambiente (15°C – 30°C) o en nevera. Esto sólo es aplicable si la preparación de la solución se lleva a cabo en condiciones asépticas para asegurar que no se contamine con microorganismos y si la solución se protege de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene MabCampath

El principio activo es alemtuzumab.

MabCampath es una solución concentrada en un vial de vidrio. La cantidad total de principio activo en cada ampolla es de 30 mg, que es equivalente a 3 ml de una solución de 10 mg/ml.

Los demás componentes son edetato disódico, polisorbato 80 y suero salino tamponado con fosfato, que consiste en: cloruro potásico, fosfato potásico monobásico, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico y agua para inyección.

Aspecto de MabCampath y tamaño del envase

MabCampath se diluye para la administración a través de un goteo intravenoso. Las soluciones para la dilución pueden ser una solución de 9mg/ml (0.9%) de cloruro sódico o una solución de glucosa al 5%.

Cada envase de MabCampath contiene 3 ampollas.

Titular de la Autorización de Comercialización

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

N.V. Schering S.A.
Tél/Tel: +32 271 285 00

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Schering S.A.
Tél/Tel: +32 271 285 00

България

Търговско представителство на Genzyme
CEE GmbH
Тел. +359 2 971 1001

Česká republika

Schering s.r.o. - člen koncernu
Tel: +420 271 730 661

Magyarország

Schering KFT
Tel: +36 1 453 80 10

Danmark

Schering AS
Tlf: +45 43 29 09 99

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel + 356 21 446113

Deutschland

Schering Deutschland GmbH
Tel. +49 30 349 890

Nederland

Schering Nederland B.V.
Tel. +31 294 46 24 24

Eesti

UAB "Schering" Eesti filiaal
Tel. +372 6 55 85 65

Norge

Schering Norge AS
Tlf: +47 67 59 20 00

Ελλάδα

Schering Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 2897800

Österreich

Schering Austria GmbH
Tel: +43 1 9 70 37

España

Schering España S.A.
Tel: +34 91506 9350

Polska

Schering AG
Tel: +48 22 645 13 00

France

Schering S.A.
Tél. +33 3 20 20 80 80

Portugal

Schering Lusitana Lda.
Tel. +351 21 926 99 00

Ireland

HE Clissmann
Tel. +353 1 2999 313

Slovenija

Schering AG Berlin, Podružnica za Slovenijo
Tel. +386 1 300 10 50

Ísland

Thorarensen Lyf ehf
Tel: +354 530 7100

Slovenská republika

Schering Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 41 03 17

Italia

Schering SpA
Tel: +39 0221 65 1

Suomi/Finland

Schering Oy
Puh/Tel: +358 9 708 811

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd.
Τηλ: +357 22 313611

Sverige

Schering Nordiska AB
Tel: +46 8 728 42 00

Latvija

Schering UAB pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7 845563

United Kingdom

Schering Health Care Ltd.
Tel: +44 (0) 845 6096767

Lietuva

UAB SCHERING
Tel: +370 5 2336868

România

Genzyme CEE GmbH- Reprezentanta pentru
Romania
Tel: +40 21 233.08.45

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento ha sido autorizado bajo “Circunstancias excepcionales”.

Esto significa que, por razones éticas, ha sido imposible obtener una información completa sobre este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento(EMEA) revisará toda la nueva información que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA): <http://www.emea.eu.int/>.

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

El contenido de la ampolla debería ser examinado antes de la administración en busca de de partículas y decoloración. Si se observan partículas, o si la solución tiene color, la ampolla no debería ser utilizada.

Se recomienda preparar MabCampath para la perfusión intravenosa empleando técnicas asépticas, y que la solución diluida para perfusión se administre dentro de las 8 horas posteriores a su preparación y protegida de la luz. La cantidad necesaria del contenido de la ampolla se debería añadir, a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%, a través de un filtro estéril, de baja fijación de proteínas, sin fibra y de 5 µm Se debería invertir con suavidad la bolsa para mezclar la solución. Se debería tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que no contiene conservantes antimicrobianos.

No se deberían añadir otros medicamentos a la solución de MabCampath para perfusión, o perfundirse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.

Las mujeres embarazadas o que están intentando quedar embarazadas no deberían manipular MabCampath.

Se deberían observar los procedimientos adecuados para la correcta manipulación y eliminación de MabCampath. Cualquier vertido o material de desecho debe ser eliminado mediante incineración.

Se debe tener precaución durante la manipulación y preparación de la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura de la ampolla u otro vertido accidental.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

MabCampath 30 mg/ml concentrado para solución para perfusión

Alemtuzumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es MabCampath y para qué se utiliza
2. Antes de que se le administre MabCampath
3. Cómo usar MabCampath
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MabCampath
6. Información adicional

1. QUÉ ES MABCAMPATH Y PARA QUÉ SE UTILIZA

MabCampath es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen de forma específica a otra proteína única denominada antígeno. MabCampath se une a un antígeno de la superficie de determinados glóbulos blancos de la sangre, llamados linfocitos.

Los pacientes con LLC tienen un exceso de linfocitos anormales, que desplazan a las células sanas en la médula ósea, el lugar donde se forman la mayor parte de las nuevas células sanguíneas. Este desplazamiento de células sanas también se produce en el torrente sanguíneo y en otros órganos. Después de unirse a los linfocitos anómalos, MabCampath los destruye, y son gradualmente eliminados del cuerpo por los procesos biológicos normales.

MabCampath se utiliza para el tratamiento de los pacientes que padecen una leucemia linfocítica crónica (LLC), la cual es una enfermedad maligna de los glóbulos blancos, cuando han fracasado otros tratamientos previos, como los agentes alquilantes y el fosfato de fludarabina.

2. ANTES DE QUE SE LE ADMINISTRE MABCAMPATH

No use MabCampath:

- si usted es alérgico al alemtuzumab o a las proteínas de origen similar, o a cualquier otro componente de los contenidos en el vial. Su médico le informará adecuadamente.
- si padece una infección.
- si está infectado por el VIH.
- si tiene un proceso maligno secundario.
- si usted está embarazada o está lactando (véase también a continuación).

Tenga especial cuidado con MabCampath:

Cuando reciba MabCampath por primera vez, puede presentar efectos adversos poco tiempo después de las primeras perfusiones (Véase la Sección 4 “Posibles efectos adversos”). Estos efectos se reducirán progresivamente si se continúa el tratamiento. Si estos efectos son importantes, se le pueden administrar medicamentos antihistamínicos y analgésicos (tratamiento para la fiebre) para reducir

algunos de estos efectos adversos. La dosis de MabCampath no se incrementará hasta que los efectos se reduzcan.

El tratamiento con MabCampath puede reducir su resistencia natural a las infecciones y por tanto se le podrían administrar antibióticos para proporcionarle una protección extra.

Si usted tiene una enfermedad cardíaca o sufre dolores en el pecho y/o usted está siendo tratado con medicamentos para reducir la presión sanguínea elevada, su médico le controlará de forma cuidadosa, ya que MabCampath puede empeorar estos problemas. Los pacientes con estas afecciones pueden tener mayor riesgo de sufrir un ataque cardíaco.

Si usted ha sido previamente tratado con quimioterapia u otros medicamentos que tengan un alto riesgo de provocar daño al corazón, puede que su médico quiera controlar su función cardíaca (electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca, peso corporal) mientras es tratado con MabCampath.

MabCampath también puede provocar otros efectos adversos, la mayoría de los cuales son trastornos de la sangre. Por este motivo, su médico controlará cuidadosamente los efectos del tratamiento y su evolución examinándole y obteniendo muestras de sangre para análisis de forma regular.

Si usted tiene más de 65 años de edad, se le controlará de forma muy estrecha, dado que usted puede tolerar la medicación peor que otros pacientes.

Si usted es un hombre o una mujer en edad fértil, debería asegurarse de utilizar un método fiable de control de la natalidad durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después del tratamiento. Esto se debe a que los efectos de MabCampath sobre la reproducción son desconocidos.

La seguridad y eficacia de MabCampath no han sido establecidas en niños (menores de 17 años) o en pacientes con alteraciones renales o hepáticas.

Toma de otros medicamentos:

Usted debería informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otras medicinas, incluso las que no le han sido recetadas.

En particular, no se le debería administrar MabCampath durante las 3 semanas posteriores a la toma de cualquier otro fármaco para el tratamiento del cáncer. Además, no debería ser vacunado con vacunas víricas vivas durante el tratamiento y durante al menos 12 meses después de haber terminado su tratamiento. Hable con su médico antes de recibir ningún tipo de vacuna.

Embarazo

MabCampath no debe ser administrado a las pacientes embarazadas, por tanto:

- si usted está embarazada o cree que puede estarlo, debe comunicárselo inmediatamente a su médico.
- si usted está en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada utilizando métodos anticonceptivos eficaces antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al tratamiento.

Lactancia

MabCampath no debe ser administrado a las pacientes que están en periodo de lactancia. Usted debe dejar de amamantar a su hijo cuando comience el tratamiento y no debe iniciar de nuevo la lactancia hasta al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento y de haber consultado a su médico sobre esta cuestión.

Conducción y uso de máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de MabCampath. Sin embargo, se debería tener precaución ya que se han comunicado casos de confusión y somnolencia. Debe solicitar el consejo de su médico.

3. CÓMO SE UTILIZA MABCAMPATH

La solución de MabCampath se presenta en un vial de cristal. Los contenidos del vial se extraen y se añaden a una solución de cloruro sódico o de glucosa, contenida en una bolsa de goteo. A continuación se conectan las líneas de la bolsa de goteo directamente a una de sus venas (véase también “Información adicional para médicos y profesionales sanitarios”).

MabCampath se administra en forma de solución directamente en el torrente circulatorio a través de una vena. Esto se conoce como perfusión intravenosa. Cada vez que se le administre MabCampath, serán necesarias aproximadamente 2 horas para que la solución penetre en su sangre.

Durante la primera semana se administran 3 mg de MabCampath en la solución el Día 1, a continuación 10 mg el Día 2, y posteriormente 30 mg el Día 3. El tratamiento con MabCampath se continuará administrando a razón de 30 mg tres días por semana.

Usted puede presentar efectos adversos tempranos, y en ese caso se pueden repetir las dosis iniciales más pequeñas hasta que los efectos desaparezcan o disminuyan. El plan consiste en aumentar lentamente las cantidades de MabCampath para reducir la posibilidad de aparición de efectos adversos y para permitir que su organismo lo tolere mejor. El médico le controlará cuidadosamente y decidirá cuales son las cantidades adecuadas de MabCampath que se le van a administrar durante todo el periodo de tratamiento.

El tratamiento con MabCampath se puede mantener hasta 12 semanas, dependiendo de su evolución.

Si usted recibe más MabCampath del que debiera

El médico le tratará según sea necesario, si usted presenta cualquier tipo de efecto adverso.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, MabCampath puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos que se mencionan a continuación se deben habitualmente a MabCampath, dado que en general este afecta al sistema inmune del organismo y reduce la resistencia a la infección. Algunas infecciones pueden ser graves, y en algunas ocasiones mortales. Su médico le puede prescribir otros medicamentos o cambiar la dosificación para ayudar a reducir cualquier efecto adverso.

Si no está seguro de los efectos adversos que se mencionan a continuación, pida a su médico que se los explique.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos más frecuentes debidos a MabCampath (descritos en más de 1 de cada 100 pacientes en ensayos clínicos) y que pueden aparecer en una fase inicial del tratamiento, incluyen fiebre, temblores/escalofríos, sudación, náuseas (sensación de mareo), vómitos, tensión arterial baja, disminución del número de glóbulos rojos/blancos, disminución del número de plaquetas en la sangre, cansancio, erupción cutánea, picor, falta de aire, dolor de cabeza, diarrea y pérdida de apetito.

Habitualmente, uno o más de estos síntomas aparecen durante la primera semana de tratamiento. Habitualmente son sólo de intensidad leve o moderada y disminuyen gradualmente durante el curso del tratamiento.

Es muy frecuente que aparezca una neumonía durante el tratamiento. Su médico le puede administrar un tratamiento adicional con antibióticos o antivíricos para reducir el riesgo de ésta y otras infecciones.

Los efectos adversos habituales de MabCampath (descritos en más de 1 de cada 100 pacientes en ensayos clínicos) incluyen:

Trastornos cardíacos y de la sangre: elevación de la tensión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, sensación de taquicardia, espasmo de los vasos sanguíneos, enrojecimiento de la cara, hematomas en la piel.

Sistema nervioso y órganos de los sentidos: cambios en la sensación del gusto, reducción de la sensación del tacto, mareo, sensación de vértigo, temblor o movimientos inseguros, inquietud, inflamación de los ojos, hormigueo o sensación de quemazón en la piel.

Sistema gastrointestinal y hepático: dolor en el abdomen, hemorragia en el estómago y el intestino, inflamación, irritación y/o ulceración de la boca, alteraciones de la función del hígado, estreñimiento, indigestión, aumento de los gases en el abdomen.

Sistema respiratorio: inflamación, irritación y/u opresión de los pulmones, la garganta y/o los senos, reducción de la cantidad de oxígeno que llega a los órganos del cuerpo, tos, expectoración de sangre.

Trastornos generales: hemorragias (por ejemplo, en el estómago y el intestino o en la cabeza), dolor, enrojecimiento o inflamación en el punto de la inyección, sensación general de malestar, debilidad, dolor en varias partes del cuerpo (músculos, espalda, pecho, huesos, articulaciones), pérdida de peso, deshidratación, sed, exceso de líquidos en el cuerpo, disminución de los niveles de calcio o de sodio, sensación de cambio de la temperatura corporal, síntomas de gripe, abscesos, erupciones cutáneas, ampollas en la piel, confusión, ansiedad, depresión, somnolencia o insomnio.

Las infecciones más frecuentes incluyen: neumonías (bacterianas), por Candida (fúngicas), herpes y herpes zóster (víricas), e infecciones respiratorias, urinarias, gastrointestinales y otras infecciones bacterianas generalizadas.

Los efectos adversos poco frecuentes de MabCampath (descritos en más de 1 de cada 1000 pacientes en ensayos clínicos) pueden ser más graves, e incluyen: trastornos de la médula ósea, trastornos cardíacos (paro cardíaco, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, frecuencia cardíaca anormalmente rápida, disminución de la frecuencia cardíaca, frecuencia cardíaca irregular), trastornos de la sangre (alteraciones de la coagulación, disminución de las proteínas, niveles bajos de potasio), hemorragias e inflamación de las encías, hemorragias nasales, acumulación de líquido en los pulmones, dificultad para respirar, hallazgos anormales en los pulmones, trastornos de los ganglios linfáticos, nerviosismo, alteraciones del pensamiento, ruidos de timbre en los oídos, hipo, sordera, funcionamiento anormal de los riñones, diabetes, impotencia, desvanecimientos, trastornos del equilibrio, trastorno de la tensión muscular, hinchazón alrededor de los ojos, sensibilidad de la piel, reacciones alérgicas (hipersensibilidad), hematomas en el punto de inyección.

Un efecto adverso poco frecuente (no descrito en ensayos clínicos) es un trastorno especial (denominado síndrome de lisis tumoral) que puede comenzar con un dolor en el costado y de sangre en la orina. Otro efecto adverso poco frecuente (denominado hemorragia intracraneal) puede provocar un sangrado en el interior del cerebro.

En casos muy raros, se han producido efectos adversos graves con resultado de muerte, incluyendo dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones, sensación extrema de ahogo, desvanecimiento,

ataque cardíaco, fenómenos autoinmunes y disminución de los niveles de glóbulos rojos y de plaquetas.

Además, se han observado indicios de la presencia de anticuerpos que pueden destruir los glóbulos rojos (prueba de Coombs).

5. CONSERVACIÓN DE MABCAMPATH

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

MabCampath no debe ser utilizado después de la fecha de caducidad (CAD) que figura en el embalaje exterior y en la etiqueta del vial.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Proteger de la luz. Para protegerlo de la luz, conservar en el embalaje original.

El contenido del vial debería ser examinado antes de la administración para la detección de partículas y decoloración. Si se observan partículas o si la solución tiene color, el vial no debería ser utilizada.

La solución de MabCampath para perfusión se debe administrar en las primeras 8 horas posteriores a su preparación. La solución de MabCampath para perfusión se puede almacenar a temperatura ambiente (15°C – 30°C) o en nevera. Esto sólo es aplicable si la preparación de la solución se lleva a cabo en condiciones asépticas para asegurar que no se contamine con microorganismos y si la solución se protege de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene MabCampath

El principio activo es alemtuzumab.

MabCampath es una solución concentrada en un vial de cristal. La cantidad total de principio activo en cada vial es de 30 mg y equivale a 1 ml de una solución de 30 mg/ml.

Los demás componentes son edetato disódico, polisorbato 80 y suero salino tamponado con fosfato, que consiste en: cloruro potásico, fosfato potásico monobásico, cloruro sódico, fosfato sódico dibásico y agua para inyección.

Aspecto de MabCampath y tamaño del envase

MabCampath se diluye para la administración a través de un goteo intravenoso. Las soluciones para la dilución pueden ser una solución de 9mg/ml (0.9%) de cloruro sódico o una solución de glucosa al 5%.

Cada envase de MabCampath contiene 3 viales.

Titular de la Autorización de Comercialización

Genzyme Europe BV, Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

N.V. Schering S.A.
Tél/Tel: +32 271 285 00

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Schering S.A.
Tél/Tel: +32 271 285 00

България

Търговско представителство на Genzyme
CEE GmbH
Тел. +359 2 971 1001

Česká republika

Schering s.r.o. - člen koncernu
Tel: +420 271 730 661

Magyarország

Schering KFT
Tel: +36 1 453 80 10

Danmark

Schering AS
Tlf: +45 43 29 09 99

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel + 356 21 446113

Deutschland

Schering Deutschland GmbH
Tel. +49 30 349 890

Nederland

Schering Nederland B.V.
Tel. +31 294 46 24 24

Eesti

UAB "Schering" Eesti filiaal
Tel. +372 6 55 85 65

Norge

Schering Norge AS
Tlf: +47 67 59 20 00

Ελλάδα

Schering Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 2897800

Österreich

Schering Austria GmbH
Tel: +43 1 9 70 37

España

Schering España S.A.
Tel: +34 91506 9350

Polska

Schering AG
Tel: +48 22 645 13 00

France

Schering S.A.
Tél. +33 3 20 20 80 80

Portugal

Schering Lusitana Lda.
Tel. +351 21 926 99 00

Ireland

HE Clissmann
Tel. +353 1 2999 313

Slovenija

Schering AG Berlin, Podružnica za Slovenijo
Tel. +386 1 300 10 50

Ísland

Thorarensen Lyf ehf
Tel: +354 530 7100

Slovenská republika

Schering Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 41 03 17

Italia

Schering SpA
Tel: +39 0221 65 1

Suomi/Finland

Schering Oy
Puh/Tel: +358 9 708 811

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd.
Τηλ: +357 22 313611

Sverige

Schering Nordiska AB
Tel: +46 8 728 42 00

Latvija

Schering UAB pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7 845563

United Kingdom

Schering Health Care Ltd.
Tel: +44 (0) 845 6096767

Lietuva

UAB SCHERING
Tel: +370 5 2336868

România

Genzyme CEE GmbH- Reprezentanta pentru
Romania
Tel: +40 21 233.08.45

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento ha sido autorizado bajo “Circunstancias excepcionales”.

Esto significa que, por razones éticas, no ha sido imposible obtener una información completa sobre este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento(EMEA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA): <http://www.emea.eu.int/>.

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:

El contenido del vial debería ser examinado antes de la administración en busca de de partículas y decoloración. Si se observan partículas, o si la solución tiene color, el vial no debería ser utilizado.

Se recomienda preparar MabCampath para la perfusión intravenosa empleando técnicas asépticas, y que la solución diluida para perfusión se administre dentro de las 8 horas posteriores a su preparación y protegida de la luz. La cantidad necesaria del contenido del vial se debería añadir, a 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%. Se debería invertir con suavidad la bolsa para mezclar la solución. Se debería tener cuidado para garantizar la esterilidad de la solución preparada, ya que no contiene conservantes antimicrobianos.

No se deberían añadir otros medicamentos a la solución de MabCampath para perfusión, o perfundirse simultáneamente a través de la misma línea intravenosa.

Las mujeres embarazadas o que están intentando quedar embarazadas no deberían manipular MabCampath.

Se deberían observar los procedimientos adecuados para la correcta manipulación y eliminación de MabCampath. Cualquier vertido o material de desecho debe ser eliminado mediante incineración.

Se debe tener precaución durante la manipulación y preparación de la solución de MabCampath. Se recomienda utilizar guantes de látex y gafas de seguridad para evitar exposiciones en caso de rotura del vial u otro vertido accidental.