

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MabCampath 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule contient 30 mg d'alemtuzumab.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par génie génétique, spécifique d'une glycoprotéine de 21 - 28 kD située à la surface des lymphocytes (CD52). L'anticorps est produit dans une suspension de cellules mammifères (ovaire de hamster chinois) en culture sur un milieu nutritif.

Pour les excipients, cf. Section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MabCampath est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez des patients qui ont été exposés à des alkylants et qui n'ont pas manifesté de réponse, complète ou partielle, au phosphate de fludarabine, ou chez qui un traitement de ce type a produit une rémission de courte durée seulement (moins de 6 mois).

4.2 Posologie et mode d'administration

MabCampath doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin familiarisé avec l'usage des traitements anticancéreux.

La solution de MabCampath doit être préparée conformément aux instructions fournies à la Section 6.6. Toutes les doses doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures environ.

Les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un antalgique avant la première dose, avant chaque augmentation de dose et avant chacune des perfusions suivantes selon les indications cliniques (cf. Section 4.4).

Il convient d'administrer en routine à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux pendant et après le traitement (cf. Section 4.4).

Durant la première semaine de traitement, MabCampath doit être administré à des doses croissantes: 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 (en presumant que chaque dose est bien tolérée). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine un jour sur deux sur une période de 12 semaines au maximum.

Chez la plupart des patients, l'augmentation par paliers de la dose, jusqu'à 30 mg peut être effectuée en 3 - 7 jours. Toutefois, si des réactions indésirables graves aiguës (notamment une hypotension, des frissons, une fièvre ou un bronchospasme) se développent aux doses de 3 mg ou 10 mg, l'administration de ces doses doit être répétée quotidiennement jusqu'à ce que la tolérance soit satisfaisante avant d'augmenter davantage la dose (cf. Section 4.4).

La majorité des réponses majeures à MabCampath ont été décrites avec des traitements d'une durée de 4 à 12 semaines. Le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé après que tous les critères cliniques et paramètres de laboratoire qui définissent une réponse complète ont été atteints. Si une amélioration est décelée (c.-à-d. si une réponse partielle ou une stabilisation de l'état pathologique est mise en évidence chez le patient) suivie par un plateau sans effets favorables additionnels pendant 4 semaines ou plus, le traitement par MabCampath doit être suspendu et le patient surveillé. La thérapie doit être interrompue si des signes évocateurs d'une progression de l'état pathologique sont identifiés.

Si une infection grave ou des effets toxiques hématologiques sérieux se développent, le traitement par MabCampath doit être suspendu jusqu'à ce que l'événement se résolve. Il est recommandé de cesser d'administrer MabCampath aux patients dont la numération plaquettaire est $< 25\ 000/\mu\text{l}$ ou le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue à $< 250/\mu\text{l}$. Il est possible de le réintroduire une fois l'infection ou l'effet toxique dissipé. Le tableau ci-dessous décrit dans les grandes lignes la procédure qu'il est recommandé d'adopter si un effet toxique hématologique se développe durant le traitement:

Effet Toxique Hématologique (plaquettes $< 25\ 000/\mu\text{l}$ et/ou TAPN $< 250/\mu\text{l}$)	Réintroduction de MabCampath
Première survenue	Après résolution, reprendre à 30 mg*
Seconde survenue	Après résolution, reprendre à 10 mg*
Troisième survenue	Arrêt permanent

*Si le traitement a été suspendu pendant plus de 7 jours, MabCampath doit être réintroduit en appliquant une augmentation progressive de la dose.

Enfants et adolescents (âgés de moins de 17 ans):

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients (cf. Section 4.4).

Personnes âgées (de plus de 65 ans):

Les recommandations posologiques sont les mêmes que celles figurant ci-dessus pour l'adulte. Une surveillance étroite des patients s'impose (cf. Section 4.4).

Insuffisants rénaux ou hépatiques:

Le traitement par MabCampath n'est pas recommandé (cf. Section 4.4).

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité ou réactions anaphylactiques à l'alemzumab, à des protéines murines ou à l'un des excipients;
- patients souffrant d'une infection générale évolutive;
- patients présentant une infection au VIH;
- patients présentant des tumeurs malignes secondaires évolutives;
- grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les réactions indésirables aiguës qui risquant de se développer durant la phase initiale d'augmentation progressive de la dose secondaire à la libération de cytokines incluent hypotension, frissons, fièvre, essoufflement, sensation de froid et éruptions cutanées transitoires. Si ces événements sont d'une sévérité modérée à élevée, le traitement doit être poursuivi au même dosage qu'auparavant avec la prémédication appropriée, jusqu'à ce que la dose soit bien tolérée. Si la thérapie est interrompue

pendant plus de 7 jours, MabCampath doit être réintroduit en appliquant une augmentation progressive de la dose.

Une hypotension transitoire a été décrite chez des patients exposés à MabCampath. La prudence s'impose durant le traitement de patients présentant une cardiopathie ischémique ou un angor, et/ou chez ceux qui reçoivent une thérapie antihypertensive.

Il est recommandé de soumettre les patients à une prémédication par un antihistaminique oral et un analgésique 30 minutes avant le premier traitement par MabCampath à 3 mg, à chaque palier ultérieur d'augmentation de la dose, et par la suite si la situation clinique l'indique. Il est conseillé d'utiliser une prémédication par 50 mg de diphenhydramine et 500 mg de paracétamol. Dans les cas où des événements graves liés à la perfusion empêchent l'augmentation de la dose, il peut s'avérer utile d'utiliser une prémédication par 200 mg d'hydrocortisone pour limiter ces réactions.

Une déplétion lymphocytaire profonde, effet pharmacologique attendu de MabCampath, est inévitablement observée et risque d'être prolongée. Le taux des lymphocytes CD4 et CD8 commence à augmenter à nouveau après l'interruption du traitement, mais peut ne pas retrouver les valeurs initiales pendant plus d'un an. Ceci prédisposent les patients aux infections opportunistes. Il est fortement recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse (triméthoprime/sulfaméthoxazole ou un autre traitement préventif de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC), et un antiherpétique oral efficace comme le famciclovir) pendant le traitement, et de la poursuivre pendant au minimum 2 mois après l'arrêt des administrations de MabCampath. Si une infection sévère ou grave se développe, le traitement par MabCampath doit être suspendu jusqu'à la résolution de l'infection en question. Le traitement par MabCampath peut ensuite être réintroduit (cf. Section 4.2).

Une neutropénie transitoire de grade 3 ou 4 est habituellement décrite 5 à 8 semaines après la mise en œuvre du traitement. Une thrombocytopénie transitoire de grade 3 ou 4 est également décelée habituellement durant les 2 premières semaines de traitement, et une amélioration est observée par la suite chez la plupart des patients. Une surveillance des paramètres hématologiques est donc indiquée chez tous les malades. Si un effet toxique hématologique grave se développe, le traitement par MabCampath doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'événement en question. Le traitement par MabCampath peut ensuite être réintroduit (cf. Section 4.2).

Il convient de vérifier régulièrement les numérations globulaire et durant le traitement par MabCampath, et plus fréquemment chez les patients qui développent une cytopénie.

Il n'est pas proposé d'inclure une surveillance régulière et systématique de l'expression de l'antigène CD52 en routine dans la pratique clinique. Néanmoins, si une répétition du traitement est envisagée, il peut être prudent de confirmer la présence de l'antigène CD52.

Les patients peuvent éventuellement présenter des réactions allergiques ou une hypersensibilité à MabCampath et aux anticorps monoclonaux murins ou chimères.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par MabCampath et dans les 6 mois qui suivent (cf. Sections 4.6 et 5.3).

Aucune étude n'a été menée qui se soit spécifiquement intéressée à l'effet de l'âge sur la répartition et la toxicité de MabCampath. En général, la tolérance des patients plus âgés (âgés de plus de 65 ans) à une thérapie cytotoxique est moins élevée qu'elle ne l'est chez des sujets plus jeunes. La LLC est observée habituellement chez les patients plus âgés, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (cf. Section 4.2).

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de MabCampath chez les enfants et les insuffisants rénaux ou hépatiques (cf. Section 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle n'a été effectuée sur les interactions éventuelles entre MabCampath et d'autres médicaments. Aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée entre MabCampath et d'autres produits médicamenteux. Toutefois, il est recommandé de ne pas administrer MabCampath dans les 3 semaines qui suivent une exposition à d'autres agents chimiothérapeutiques.

Bien que ces aspects n'aient pas fait l'objet d'études, il est recommandé de ne pas administrer des vaccins vivants atténués sur la période de 12 mois au moins qui suit un traitement par MabCampath. L'aptitude à générer une réponse humorale primaire ou anamnesticque à un vaccin quel qu'il soit n'a pas été examinée.

4.6 Grossesse et allaitement

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent employer des mesures de contraception efficaces durant le traitement par MabCampath et dans les 6 mois qui suivent.

Grossesse:

MabCampath est contre-indiqué durant la grossesse. Il est établi que les IgG humaines traversent la barrière placentaire; il est possible que MabCampath passe également au travers de cette barrière, et qu'il puisse donc éventuellement causer une déplétion des lymphocytes B et T chez le fœtus. MabCampath n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal. On ne sait pas si MabCampath risque de nuire au fœtus quand il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut affecter la fécondité.

Allaitement:

MabCampath est contre-indiqué durant l'allaitement. On ne sait pas si MabCampath est ou non excrété dans le lait maternel humain. L'allaitement doit être suspendu durant le traitement et pendant les 4 semaines au moins qui suivent son arrêt.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude se rapportant à l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Toutefois, la prudence s'impose car des cas de confusion et de somnolence ont été notifiés.

4.8 Effets indésirables

On peut s'attendre à ce que plus de 80 % des patients développent des effets indésirables; les réactions décrites le plus communément sont habituellement observées durant la première semaine de traitement.

Les fréquences des réactions indésirables indiquées ci-dessous (très communes > 10 %, communes > 1 - 10 %, peu communes > 0,1 - 1 %, rares > 0,01 - 0,1 %, très rares < 0,01 %) basées sur le résultats d'essais cliniques menés chez des patients atteints d'une LLC.

Réactions liées à la perfusion: fréquemment des réactions aiguës liées à la perfusion ont été rapportés incluant : fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension, fatigue, éruptions cutanées transitoires, urticaire, dyspnée, céphalées, prurit et diarrhée. La majorité de ces réactions sont d'une sévérité peu marquée à modérée. Les réactions aiguës liées à la perfusion sont habituellement observées durant la première semaine de traitement, et diminuent considérablement par la suite. Des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 sont peu communes durant la première semaine de traitement. Ces symptômes peuvent être atténués ou évités en utilisant une prémédication et une augmentation par paliers de la dose (cf. Section 4.4).

Infections: des infections de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment notifiées, y compris une infection à herpes simplex et une pneumonie de gravité 3 ou 4. Des infections opportunistes ont été fréquemment observées, dont pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC), infection à cytomégalovirus (CMV), pneumonie à *Aspergillus* et zona. Une mucormycose rhinocérébrale a été décrite, mais il s'agit d'un problème peu commun. Aucun des patients ayant développé une PPC ou un zona n'avaient reçu une prophylaxie anti-infectieuse. Il semble qu'un traitement préventif de ce type soit efficace en termes de réduction du risque d'infections dues à ces agents pathogènes opportunistes (cf. Section 4.4).

Réactions hématologiques: des hémorragies sévères ont été fréquemment décrites. Un patient a développé un purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) fatal suite à un traitement par MabCampath. Une pancytopenie a été observée fréquemment qui a été considérée comme étant un événement sérieux de grade 3 ou 4. Il est courant d'observer un test de Coombs positif; aucune hémolyse évidente cliniquement n'a pas été décrite à ce jour.

Dans le tableau ci-dessous sont répertoriées les réactions indésirables observées en fonction de l'appareil/du système de l'organisme et par ordre de sévérité décroissante.

Appareil	Réactions indésirables et infections		
	Très communes	Communes	Peu communes
Point d'injection		Réaction au point d'injection	Meurtrissure au point d'injection Dermatite au point d'injection Douleur au point d'injection
Réactions intéressant le corps entier - manifestations générales	Frissons Fièvre Fatigue Anorexie	Dorsalgie Fièvre neutropénique Douleurs thoraciques Douleurs Oedème buccal Asthénie Malaise Syndrome grippal Œdème Sensation de changement de température	Syncope Oedème périphérique Douleurs dans les jambes Réaction allergique
Cardio-vasculaire	Hypotension	Hypertension Tachycardie Vasospasme Bouffées vasomotrices Palpitations	Arrêt cardiaque Infarctus du myocarde Fibrillation auriculaire Tachycardie supraventriculaire Anomalies de l'ECG Arythmies Bradycardie Ischémie périphérique
Nerveux central & périphérique, y compris la vision, l'ouïe et les autres sens classiques	Céphalées	Ageusie Tremblements Hypoesthésie Malaise Hyperkinésie Conjonctivite Paresthésie Vertiges	Démarche anormale Endophtalmie Dystonie Hyperesthésie Hypertonie Surdité Tinnitus Modification du goût Neuropathie
Gastro-intestinal, hépatique & biliaire	Vomissements Nausées Diarrhée	Douleurs abdominales Hémorragie digestive Stomatite Inflammation de la	Gastro-entérite Gingivite Eructation Hoquet

		muqueuse Fonction hépatique anormale Constipation Dyspepsie Stomatite ulcération Flatulence	Sécheresse de la bouche Ulcération muqueuse Ulcération de la langue
Hématologique		Granulocytopénie Thrombocytopénie Anémie Pancytopenie Leucopénie Lymphopénie Purpura	Aplasie médullaire Haptoglobine réduite Coagulation intravasculaire disséminée Anémie hémolytique Insuffisance médullaire Epistaxis Saignement gingival Valeurs hématologiques anormales
Métabolique & nutritionnel		Hyponatrémie Déshydratation Perte de poids Hypocalcémie Soif	Aggravation du diabète sucré Oedème périorbitaire Hypokaliémie
Squeletto-musculaire		Douleurs squelettiques Arthralgie Myalgies	
Néoplasie			Maladie lymphomateuse
Psychiatrique		Confusion Anxiété Somnolence Dépression Insomnie	Nervosité Anomalies de la pensée Dépersonnalisation Impuissance Troubles de la personnalité
Mécanisme de résistance	Septicémie Herpes simplex	Infection à cytomégalo virus Infection à <i>Pneumocystis carinii</i> Moniliase Zona Infection Infection fongique Abscess	Infection virale Infection bactérienne
Respiratoire	Pneumonie Dyspnée	Pneumopathie interstitielle Bronchospasme Sinusite Toux Hypoxie Infection des voies respiratoires hautes Bronchite Pharyngite Hémoptysie	Oedème pulmonaire Stridor Infiltration pulmonaire Troubles respiratoires Bruit respiratoires atténués Laryngite Rhinite Sensation de boule pharyngée Epanchement pleural
Peau & Annexes	Urticaire Rash cutané Prurit Suers profuses	Rash érythémateux Eruption bulleuse	Dermatite fongique Onychomycose Rash maculopapuleux Troubles cutanés
Urinaire		Infection urinaire	Fonction rénale anormale Polyurie

Hématurie Incontinence urinaire Diurèse réduite

4.9 Surdosage

Des patients ont été exposés à des doses unitaires répétées de MabCampath allant jusqu'à 240 mg. La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 tels que fièvre, hypotension ou anémie risque d'être accrue chez ces malades. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu à un surdosage par MabCampath. La prise en charge consiste en une suspension des administrations de MabCampath et en la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anticorps monoclonal, code ATC: L01X C.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par manipulation génétique, spécifique d'une glycoprotéine de 21 - 28 kD située à la surface des lymphocytes (CD52). Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. L'alemtuzumab a été généré en insérant six régions déterminant la complémentarité obtenues à partir d'un anticorps monoclonal anti-IgG2a de rat dans une immunoglobuline humaine de type IgG1.

L'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, un antigène non modulateur hautement exprimé présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages. L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. L'antigène a été identifié dans un faible pourcentage (< 5%) de granulocytes, mais pas dans les érythrocytes ni les plaquettes. L'alemtuzumab ne semble pas endommager les cellules souches hémoïétiques ni les cellules progéniteurs.

La détermination de l'efficacité de MabCampath repose sur la réponse globale et les taux de survie. Les données obtenues durant trois études non contrôlées relatives à la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) sont résumées [au dans le](#) tableau qui suit :

Paramètres relevant de l'efficacité	Etude 1	Etude 2	Etude 3
Nombre de patients	93	32	24
Groupe de diagnostic	Patients souffrant de LLC-B qui avaient reçu un agent alkylant et n'avaient pas répondu à la fludarabine.	Patients souffrant de LLC-B qui n'avaient pas répondu à une chimiothérapie conventionnelle ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.	Patients souffrant de LLC-B (et 1 patient souffrant de leucémie polymorphocytaire) qui n'avaient pas répondu à la fludarabine ou qui avaient présenté une récurrence après un traitement de ce type.
Age médian (ans)	66	57	62
Caractéristiques de la pathologie (%)			
Stade III/IV selon la classification de Rai	76	72	71
'Symptômes B'	42	31	21
Thérapies antérieures (%) :			
Agents alkylants	100	100	92
Fludarabine	100	34	100

Nombre de protocoles de traitement antérieurs (extrêmes)	3 (2 - 7)	3 (1 - 10)	3 (1 - 8)
Schéma posologique initial	Augmentation progressive de 3 à 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg	Augmentation progressive de 10 à 30 mg
Schéma posologique final	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine	30 mg iv 3 fois par semaine
Taux de réponse globale (%) (Intervalle de confiance à 95 %)	33 (23 - 43)	21 (8 - 33)	29 (11 - 47)
Réponse totale	2	0	0
Réponse partielle	31	21	29
Durée médiane de la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95 %)	7 (5 - 8)	7 (5 - 23)	11 (6 - 19)
Temps médian jusqu'à la réponse (mois) (Intervalle de confiance à 95 %)	2 (1 - 2)	4 (1 - 5)	4 (2 - 4)
Durée de la survie sans évolution (mois) (Intervalle de confiance à 95 %)	4 (3 - 5)	5 (3 - 7)	7 (3 - 9)
Survie (mois): (Intervalle de confiance à 95 %)			
Chez tous les patients	16 (12 - 22)	26 (12 - 44)	28 (7 - 33)
Chez les 'répondants'	33 (26 - NA)	44 (28 - NA)	36 (19 - NA)

NA = non atteint

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'alemtuzumab a été étudiée lors d'un essai multicentrique de recherche de dose chez des patients qui présentaient un lymphome non hodgkinien (LNH) ou une leucémie lymphoïde chronique (LLC) et traité par MabCampath une fois par semaine pendant 12 semaines au maximum. On a démontré que les concentrations sériques maximales (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) étaient relativement dose dépendante après perfusion intraveineuse d'une dose unique de 7,5 mg, 24 mg ou 75 mg. La demi-vie médiane a été comprise entre ~23 - 30 heures.

Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de MabCampath administré en perfusion intraveineuse à 30 mg 3 fois par semaine a été évalué lors d'une étude multicentrique menée chez des patients qui présentaient un LNH ou une LLC traités pendant 12 semaines au maximum. Chez les patients atteints d'une LLC, les concentrations maximales et minimales de MabCampath ont augmenté durant les premières semaines de traitement, et ont atteint un plateau après 6 semaines environ. L'élévation des concentrations sériques a concorde avec une réduction marquée de la lymphocytose maligne. Les patients ayant une lymphocytose $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ au stade initial ont des concentrations maximales et minimales significativement inférieures pendant les 4 ou 5 premières semaines de traitement par rapport aux patients ayant une lymphocytose $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$. Cette observation suggère que la lymphocytose maligne représente un compartiment sanguin dans lequel MabCampath est concentré. Au fur et à mesure que la lymphocytose maligne décline, ce compartiment est éliminé et les concentrations sériques minimales et maximales augmentent. En ce qui concerne la pharmacocinétique de MabCampath, la variabilité inter-patient est probablement due au moins en partie, à des différences en termes de charge tumorale et de distribution de cette charge parmi ces malades.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'évaluation préclinique de l'alemtuzumab chez l'animal a été limitée au singe cynomolgus car l'antigène CD52 n'est pas exprimé dans les espèces autres que les primates.

L'effet lié au traitement le plus fréquemment mis en évidence dans cette espèce a été une lymphocytopenie. Un petit effet cumulatif sur le degré de déplétion lymphocytaire a été observé dans les études réalisées à doses répétées par rapport à celles réalisées avec une dose unique. La déplétion

lymphocytaire a été réversible rapidement à l'arrêt du traitement. Une neutropénie réversible a été décrite durant un traitement de 30 jours par voie intraveineuse ou sous-cutanée, mais pas après l'administration de doses uniques ni après une administration quotidienne pendant 14 jours. Les examens histopathologiques effectués sur des échantillons de moelle osseuse n'ont fait ressortir aucune modification attribuable au traitement. A des doses intraveineuses uniques de 10 et 30 mg/kg, le produit a provoqué une hypotension d'une sévérité modérée à élevée et proportionnelle à la dose, accompagnée d'une légère tachycardie.

Une fixation de MabCampath au fragment Fab a été observée dans les tissus lymphoïdes et dans le système des phagocytes mononucléés. Une fixation au fragment Fab significative a également été mise en évidence dans l'appareil reproducteur masculin (épididymes, sperme, vésicules séminales) et dans la peau.

Aucune autre observation n'est ressortie des études de toxicité susmentionnées qui fournisse une information d'une pertinence significative à l'usage clinique.

Aucune étude n'a été menée à court ou à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène et mutagène de MabCampath.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique

Polysorbate 80

Solution salée tamponnée par du phosphate consistant de:

Chlorure de potassium

Phosphate monobasique de potassium

Chlorure de sodium

Phosphate dibasique de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être reconstitué avec des solvants autres que ceux mentionnés à la Section 6.6.

Il n'existe pas d'incompatibilités connues avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solution reconstituée: MabCampath ne contient pas d'agents conservateurs. MabCampath doit être utilisé immédiatement après la reconstitution ou dans les 8 heures qui suivent le stockage à 15 -30°C. Ceci n'est applicable que si la préparation de la solution a lieu dans des conditions aseptiques strictes et si la solution est maintenue à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre 2 - 8°C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

Conserver à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 5 ml en verre clair de type I, qui contiennent 3 ml d'une solution à diluer incolore.
Présentation: carton de 3 ampoules.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Avant l'administration, le contenu de l'ampoule doit être inspecté pour vérifier que le produit est exempt de matières particulaires et que sa couleur est normale. Si des matières particulaires sont présentes ou si la coloration de la solution à diluer est anormale, l'ampoule ne doit pas être utilisée.

MabCampath ne contient pas d'agents de conservation antimicrobiens. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de préparer la solution en appliquant des techniques aseptiques, et de perfuser la solution diluée par voie intraveineuse immédiatement après sa préparation ou dans les 8 heures qui suivent. La quantité requise du contenu de l'ampoule doit être ajoutée à 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'une solution de glucose à 5 % au travers d'un filtre de 5µm sans fibres ne fixant pas les protéines de bas poids moléculaire. La poche doit être inversée délicatement pour mélanger la solution.

Aucun médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de MabCampath, ni ne doit être administré simultanément dans la même tubulure de perfusion.

Les femmes enceintes et celles qui envisagent une grossesse ne doivent pas manipuler MabCampath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout déversement ou matériel inutilisé doit être incinéré.

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de MabCampath. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection afin d'éviter toute exposition en cas de cassure de l'ampoule ou de tout autre déversement accidentel.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ILEX Pharmaceuticals Ltd
1&3 Frederick Sanger Road
The Surrey Research Park
Guildford
Surrey GU2 7YD
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/193/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

06/07/2001

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Avril 2003