

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Campath 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 30 mg d'alemtuzumab

Chaque flacon contient 30 mg d'alemtuzumab

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Campath 30 mg/ml est indiqué dans :

- Le traitement de la Leucémie polyclonale T
- Le traitement en situation d'urgence lors du diagnostic d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire primitif dans le contexte d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et pathologies rares du système immunitaire (telles que XLP type 1 et 2, syndrome de Griscelli, Chédiak Higashi, Hermanski Pudlak type 2)
- Le traitement de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale chez le patient présentant encore des stigmates d'activation en amont de la greffe (indépendamment du conditionnement choisi) sous réserve d'un avis d'un centre national de référence
- Le traitement des déficits immunitaires rares médiés par un excès en lymphocytes T activés (type syndrome d'Omenn ou syndrome d'IPEX) sous réserve d'un avis d'un centre national de référence
- Traitement de l'aplasie médullaire chez le sujet non éligible à l'allogreffe et aux autres alternatives disponibles
- En prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), lors du conditionnement à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, dans les contextes suivants :
 - Aplasie médullaire idiopathique
 - patients âgés (>40 ans) avec donneur génodentique
 - patient avec donneur non apparenté (compatible HLA 10/10 ou non compatible 9/10)
 - en pédiatrie avec donneur non apparenté (patients réfractaires <14 ans)
 - Aplasie médullaire génétique (type dyskératose congénitale)
 - Dyskératose avec donneur génodentique et donneur apparenté compatible HLA 10/10
 - Déficits immunitaires primitifs ou Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale
 - protocoles de conditionnement d'allogreffe de CSH génodentique, ou non apparentée, ou haploidentique T déplétée (greffon trié ex-vivo), avec conditionnement myéloablatif ou à intensité réduite selon les conditions définies par les recommandations EBMT/ESID 2017

- Allogreffe haplo-identique T réplétée avec cyclophosphamide post-greffe
- Drépanocytose
 - Allogreffe à conditionnement à intensité réduite en situation de greffe génoidentique et non éligible à l'essai DREPA-RIC
- Traitement du rejet humoral ou cellulaire de greffe d'organe réfractaire aux traitements conventionnels

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

- **Leucémie polymphocytaire T**

L'alemtuzumab doit être administré à des doses croissantes : 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3 (en présumant que chaque dose est bien tolérée). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg par jour, administrée 3 fois par semaine

- **Traitement en situation d'urgence lors du diagnostic d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire primitif dans le contexte d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et pathologies rares du système immunitaire (telles que XLP type 1 et 2, syndrome de Griscelli, Chédiak Higashi, Hermanski Pudlak type 2)**

La dose recommandée d'alemtuzumab est de 0,5 mg/kg/j à J1, puis 1 mg/kg/j à J2 et J3 (dose max par jour 30 mg)

- **Traitement de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale chez le patient présentant encore des stigmates d'activation en amont de la greffe (indépendamment du conditionnement choisi)**

La dose recommandée d'alemtuzumab est de 0,5 mg/kg/j à J1, puis 1 mg/kg/j à J2 et J3 (dose max par jour 30 mg)

- **Traitement des déficits immunitaires rares médiés par un excès en lymphocytes T activés (type syndrome d'Omenn ou syndrome d'IPEX) sous réserve d'un avis d'un centre national de référence**

La dose quotidienne est comprise entre 0,5-1 mg/kg/j sur une durée de 3 jours. Traitement renouvelable si besoin.

- **Traitement de l'aplasie médullaire chez le sujet non éligible à l'allogreffe et aux autres alternatives disponibles**

Après une première dose de 1 mg, la dose recommandée d'alemtuzumab est de 10 mg par jour pendant dix jours.

- **En prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), lors du conditionnement à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, dans les contextes suivants :**

- **Aplasia médullaire**

La dose totale d'alemtuzumab recommandée dans le contexte d'une aplasia médullaire est de 0,9 mg/kg à 1mg/kg répartie sur 3 à 5 jours associée à une/des chimiothérapies et dans certaine situation à une irradiation corporelle totale à faible dose.

- **Déficits immunitaires primitifs ou Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale**

- *protocoles de conditionnement d'allogreffe de CSH génoidentique, ou non apparentée, ou haploidentique T déplétée (greffon trié ex-vivo), avec conditionnement myéloablatif ou à intensité réduite selon les conditions définies par les recommandations EBMT/ESID 2017*

La dose totale d'alemtuzumab recommandée est de 0.5/0,6 mg/kg à 1mg/kg réparti sur 3 à 5 jours, associée à une/des chimiothérapies.

- *Allogreffe haplo-identique T réplétée avec cyclophosphamide post-greffe*

La dose totale recommandée est de 0,4 à 0,5 mg/kg répartie sur deux jours à J-11/J-10

- **Drépanocytose**

- *Allogreffe à conditionnement à intensité réduite en situation de greffe génoidentique et non éligible à l'essai DREPA-RIC*

La dose totale d'alemtuzumab recommandée est de 1mg/kg répartie sur 5 jours, associée à une irradiation corporelle totale faible dose.

- **Traitement du rejet humoral ou cellulaire de greffe d'organe réfractaire aux traitements conventionnels**

La dose recommandée d'alemtuzumab est une injection à 30 mg une à deux fois.

Médications concomitantes

Prémédication

Les patients doivent recevoir une prémédication avec des corticoïdes oraux ou intraveineux, un antihistaminique approprié et un analgésique, 30-60 minutes avant chaque perfusion de Campath, pendant la phase d'augmentation de dose et par la suite lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Antibiotiques prophylactiques

Il convient d'administrer systématiquement à tous les patients des antibiotiques et des antiviraux, pendant et après le traitement (voir. rubrique 4.4).

Directives de modification de dose

Aucune modification de dose n'est recommandée en cas de lymphopénie sévère étant donné le mécanisme d'action de Campath.

En cas d'infection grave ou de toxicité hématologique sévère, le traitement par Campath doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Il est recommandé d'interrompre Campath chez les patients dont la numération plaquettaire est < 25 000/ μ l ou lorsque le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (TAPN) diminue en dessous de 250/ μ l. Il est possible de réintroduire Campath une fois l'infection ou l'effet toxique résolu. Le traitement par Campath doit être définitivement arrêté si une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune apparaît.

Le tableau ci-dessous résume la procédure qu'il est recommandé d'adopter si un effet toxique hématologique se développe durant le traitement chez les patients traités pour une leucémie prolymphocytaire T :

Valeurs hématologiques	Modification de dose*
TAPN < 250/ μ l et/ou plaquettes \leq 25 000/ μ l	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 30 mg quand TAPN \geq 500/ μ l et plaquettes \geq 50 000/ μ l.

Pour la seconde survenue	<p>Suspendre le traitement par Campath.</p> <p>Reprendre Campath à 10 mg quand TAPN \geq 500/μl et plaquettes \geq 50 000/μl.</p>
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par Campath.

Valeurs hématologiques	Modification de dose*
Pour une baisse $\geq 50\%$ de la valeur initiale, chez les patients commençant le traitement avec une valeur initiale du TAPN $\leq 250/\mu\text{l}$ et/ou un taux initial de plaquettes $\leq 25\,000/\mu\text{l}$	
Pour la première survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 30 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la seconde survenue	Suspendre le traitement par Campath. Reprendre Campath à 10 mg dès le retour aux valeur(s) de départ.
Pour la troisième survenue	Arrêter le traitement par Campath.

*Si le délai entre deux numérations est ≥ 7 jours, commencer le traitement par Campath à 3 mg et augmenter progressivement la dose à 10 mg puis à 30 mg en fonction de la tolérance.

Populations spéciales

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 (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune étude n'a été menée dans cette population de patients.

Population pédiatrique

Les données de tolérance et l'efficacité de Campath chez les enfants âgés de moins de 17 ans sont limitées.

Mode d'administration

La solution Campath doit être préparée conformément aux instructions de la rubrique 6.6. Toutes les doses doivent être administrées par perfusion intraveineuse sur deux heures environ.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'alemtuzumab, à des protéines murines ou à l'un des excipients.
- Infection générale évolutive.
- VIH.
- Autres tumeurs malignes évolutives.
- Grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'expérience dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a montré que des réactions indésirables aiguës peuvent se développer durant la phase d'escalade de dose et dont certaines peuvent être dues à la libération de cytokines incluant hypotension, frissons, fièvre, essoufflement et éruptions cutanées transitoires. D'autres réactions telles que nausée, urticaire, vomissement, fatigue, dyspnée, céphalée, prurit, diarrhée et bronchospasmes peuvent survenir. La fréquence des réactions secondaires à la perfusion était la plus élevée lors de la première semaine de traitement, et diminuait pendant la seconde ou la troisième semaine de traitement, chez les patients traités par Campath en première ligne de traitement comme chez ceux précédemment traités.

Si des événements similaires d'une sévérité modérée à élevée sont observés, avant toute augmentation de dose, le traitement doit d'abord être poursuivi à la même dose, avec une prémédication appropriée, jusqu'à ce que la dose soit bien tolérée. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours, Campath doit être réintroduit en instituant une augmentation progressive des doses.

Une hypotension transitoire a été décrite chez des patients traités pour une LLC et exposés à Campath. La prudence s'impose durant le traitement chez des patients présentant une cardiopathie ischémique ou un angor, et/ou chez ceux qui reçoivent un médicament antihypertenseur. Dans cette population de patients, Campath administré en perfusion a été associé à la survenue d'infarctus du myocarde et d'arrêt cardiaque.

Une évaluation et une surveillance continue de la fonction cardiaque (par exemple échocardiographie, fréquence cardiaque et poids corporel) doivent être envisagées chez les patients précédemment traités avec des agents potentiellement cardiotoxiques.

Il est recommandé de soumettre les patients à une prémédication par des corticoïdes oraux ou intraveineux, 30-60 minutes avant chaque perfusion de Campath, pendant la phase d'augmentation progressive de la dose et lorsque cela est cliniquement indiqué. Les corticoïdes peuvent éventuellement être arrêtés une fois la phase d'augmentation de dose terminée. Un antihistaminique oral (par ex. diphenhydramine à 50 mg) et un analgésique (par ex. paracétamol à 500 mg) peuvent également être administrés. Si des réactions aiguës liées à la perfusion persistent, la durée de perfusion peut être prolongée jusqu'à 8 heures au maximum, à compter de l'heure à laquelle la reconstitution de Campath en solution pour perfusion a été effectuée.

Une déplétion lymphocytaire profonde, effet pharmacologique attendu de Campath, est inévitablement observée et peut être prolongée. Ceci risque de prédisposer les patients aux infections opportunistes. Il est fortement recommandé de mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse (par ex. une association triméthoprime/sulfaméthoxazole à raison d'un comprimé deux fois par jour et 3 fois par semaine ou un autre traitement préventif de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPC), plus un antiherpétique oral efficace pendant le traitement et pendant au moins deux mois après l'arrêt du traitement par Campath ou jusqu'à ce que le taux des CD4+ atteigne au moins 200 cellules/ μ l, selon le cas.

Il est possible que le risque de complications liées à une infection augmente suite à un traitement par plusieurs agents chimiothérapeutiques ou biologiques.

Compte tenu du risque de développement d'une maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease : TAGVHD) chez les patients fortement lymphopéniques, il est recommandé que les patients ayant été traités par Campath reçoivent des produits sanguins irradiés.

Une virémie asymptomatique positive au Cytomégalovirus (CMV) ne doit pas nécessairement être considérée comme une infection grave nécessitant l'interruption du traitement. Une surveillance clinique régulière doit être effectuée à la recherche d'infection symptomatique à CMV durant le traitement par Campath et pendant au moins 2 mois après la fin du traitement.

Des infections par le virus Epstein – Barr (EBV), y compris hépatite sévère et syndrome lymphoprolifératif associé à l'EBV, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées chez des patients traités par Campath

Il a été observé pour les patients traités pour une LLC, une neutropénie transitoire de grade 3 ou 4 habituellement décrite 5-8 semaines après le début du traitement. Une thrombocytopénie transitoire de grade 3 ou 4 apparaît 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 indiquée chez tous les patients traités. Si des signes d'une hématotoxicité grave apparaissent, le traitement par Campath doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'événement en question. Le traitement peut ensuite être réintroduit (voir rubrique 4.2). Le traitement par Campath doit être définitivement arrêté s'il apparaît une anémie auto-immune ou une thrombocytopénie auto-immune.

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

Il n'est pas demandé de prévoir une surveillance régulière et systématique de l'expression de l'antigène CD52 en routine dans la pratique clinique. Néanmoins, si un nouveau traitement par Campath est envisagé, il peut être prudent de confirmer la présence de l'antigène CD52. Des résultats chez les patients traités par Campath en première ligne montrent qu'une perte de l'expression de CD52 n'est pas observée au moment de la progression de la maladie ou du décès.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Au cours de l'utilisation post-commercialisation, des cas de LHH ont été signalés chez des patients traités par CAMPATH. La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes et symptômes cliniques d'inflammation systémique extrême. Elle est associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas diagnostiquée et traitée de manière précoce. Les symptômes sont survenus dans les quelques mois suivant l'initiation du traitement, généralement associés à des infections. Les patients développant des manifestations pathologiques précoces d'activation immunitaire doivent immédiatement être pris en charge et un diagnostic de LHH doit être envisagé.

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

Il est nécessaire de prévoir un traitement des réactions allergiques ainsi que des mesures hospitalières d'urgence en cas de réaction pendant l'administration (voir rubrique 4.2).

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

L'effet de l'âge sur la distribution et la toxicité de Campath n'a pas été spécifiquement étudié. En général, la tolérance des patients plus âgés (âgés de plus de 65 ans) à une thérapie cytotoxique est moins bonne qu'elle ne l'est chez des sujets plus jeunes. Comme la LLC est observée habituellement chez les patients plus âgés, ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.2). Dans les études en première ligne et également chez les patients précédemment traités on n'a pas observé de différences substantielles dans la sécurité et l'efficacité en rapport avec l'âge; cependant les tailles des bases de données étaient limitées.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien qu'aucune étude d'interactions n'ait été réalisée avec Campath, aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée entre Campath et d'autres médicaments. Campath étant une protéine recombinante humanisée, une interaction médicament-médicament au niveau du cytochrome P450 ne devrait pas se produire. Toutefois, il est recommandé de ne pas administrer Campath dans les 3 semaines suivant l'administration 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 pendant au moins 12 mois suivant un traitement par Campath. L'aptitude à générer une réponse humorale primaire ou anamnétique à un vaccin quel qu'il soit n'a pas été étudiée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

On ne sait pas si Campath est ou non excrété dans le lait maternel. Si un traitement est nécessaire, l'allaitement doit être suspendu durant le traitement et pendant les 4 semaines au moins qui suivent son arrêt.

Fertilité

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de Campath sur la fécondité. On ne sait pas si Campath est susceptible d'affecter la capacité de reproduction chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la prudence s'impose car des cas de confusion et de somnolence ont été notifiés.

4.8. Effets indésirables

Les tableaux ci-dessous montrent les effets indésirables classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences sont basées sur les résultats d'essai clinique. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une réaction particulière et ses synonymes et conditions associés.

Les fréquences sont ainsi définies : très fréquents ($\geq 1/10$, fréquents), ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$). Aucune information n'est disponible pour les réactions indésirables plus rares, en raison de la taille de la population étudiée ; n=147 pour les patients en première ligne et n=149 pour les patients précédemment traités.

Les réactions indésirables les plus fréquentes liées à Campath sont les suivantes : réactions à la perfusion (pyrexie, frissons, hypotension, urticaire, nausées, rash, tachycardie, dyspnée), cytopénies (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie, anémie), infections (virémie à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus, autres infections), symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale) et symptômes neurologiques (insomnie, anxiété). Les réactions indésirables graves les plus fréquentes sont les cytopénies, les réactions à la perfusion et l'immunosuppression/les infections.

Effets indésirables chez les patients atteints de LLC-B traités en première ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B traités en première ligne sont basées sur les effets indésirables observés chez 147 patients inclus dans une étude contrôlée, randomisée et traités par Campath en monothérapie administré à une dose de 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine jusqu'à 12 semaines (période d'augmentation de dose incluse). Environ 97 % des patients traités en première ligne par Campath ont présenté des effets indésirables ; les réactions les plus fréquemment rapportées chez ces patients ont été généralement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés pendant le traitement ou dans les 30 jours qui suivent la fin du traitement avec Campath sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Virémie à Cytomégalovirus	Pneumonie	Septicémie
	Infection à Cytomégalovirus	Bronchite	Bactériémie à Staphylocoque
		Pharyngite	Tuberculose
		Candidose buccale	Bronchopneumonie
			Herpès ophtalmique
			Infection à Streptocoque bêta hémolytique
			Candidose
			Candidose génitale
			Infection urinaire
			Cystite
			Teigne
			Nasopharyngite
			Rhinite
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie fébrile	Agranulocytose
		Neutropénie	Lymphopénie
		Leucopénie	Lymphadénopathie
		Thrombocytopénie	Epistaxis
		Anémie	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids	Syndrome de lyse tumorale
			Hyperglycémie
			Réduction du taux de protéines totales
			Anorexie
Affections psychiatriques		Anxiété	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections du système nerveux		Syncope	Vertiges
		Etourdissement	
		Tremblement	
		Paresthésie	
		Hypoesthésie	
		Céphalée	
Affections oculaires			Conjonctivite
Affections cardiaques		Cyanose	Arrêt cardiaque
		Bradycardie	Infarctus du myocarde
		Tachycardie	Angine de poitrine
		Tachycardie sinusale	Fibrillation auriculaire
			Arythmie supraventriculaire
			Bradycardie sinusale
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Extrasystoles supraventriculaires
			Hypotension orthostatique
			Bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Bouffée vasomotrice
		Dyspnée	Hypoxie
			Epanchement pleural
			Dysphonie
Affections gastro-intestinales	Nausée	Vomissement	Rhinorrhée
		Douleur abdominale	Iléus
			Gêne buccale
			Gêne gastrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Diarrhée
	Urticaire	Allergie dermique	Rash prurigineux
	Rash	Prurit	Rash maculaire
		Hyperhydrose	Rash érythémateux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Erythème	Dermatite
		Myalgie	Douleur osseuse
		Douleur musculosquelettique	Arthralgie
		Dorsalgie	Douleur thoracique d'origine musculosquelettique
			Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Diurèse réduite
			Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fatigue	Inflammation des muqueuses
	Frissons	Asthénie	Erythème au site de perfusion
			Cœdème localisé
			Cœdème au site de perfusion
			Malaise

Des réactions aiguës liées à la perfusion incluant fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension, fatigue, éruptions cutanées transitoires, urticaire, dyspnée, céphalées, prurit et diarrhée ont été reportées. La majorité de ces réactions sont d'une gravité légère 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 fréquentes après la première semaine de traitement.

Effets indésirables chez les patients ayant reçu Alemtuzumab en deuxième ligne

Les données de tolérance chez les patients atteints de LLC-B précédemment traités sont basées sur 149 patients inclus dans des études non comparatives avec Campath (Etudes 1,2, et 3). On peut s'attendre à ce que plus de 80 % des patients précédemment traités développent des effets indésirables ; les réactions décrites le plus fréquemment sont habituellement observées durant la première semaine de traitement.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Septicémie	Infection à Cytomégalovirus	Infection bactérienne
	Pneumonie	Infection à Pneumocystis jiroveci	Infection virale
	Herpes simplex	Pneumonie	Dermatite fongique
		Infection fongique	Laryngite
		Candidose	Rhinite
		Zona	Onychomycose
		Abcès	
		Infection urinaire	
		Sinusite	
		Bronchite	
		Infection des voies respiratoires supérieures	
		Pharyngite	
		Infection	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Maladie Lymphomateuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulocytopénie	Neutropénie fébrile	Aplasie médullaire
	Thrombocytopénie	Pancytopenie	Coagulation intravasculaire disséminée
	Anémie	Leucopénie	Anémie hémolytique, Haptoglobine diminuée
		Lymphopénie	Insuffisance médullaire
		Purpura	Épistaxis
			Saignement gingival
			Valeurs hématologiques anormales
Affections du système immunitaire			Réaction allergique
			Réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Hyponatrémie	Hypokaliémie
		Hypocalcémie	Diabète sucré aggravé
		Perte de poids	
		Déshydratation	
		Soif	
Affections psychiatriques		Confusion	Dépersonnalisation
		Anxiété	Troubles de la personnalité
		Dépression	Anomalies de la pensée
		Somnolence	Impuissance
		Insomnie	Nervosité
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Syncope
		Etourdissements	Troubles de la marche
		Tremblement	Dystonie
		Paresthésie	Hyperesthésie
		Hypoesthésie	Neuropathie
		Hyperkinésie	Dysgueusie
		Perte du goût	
Affections oculaires		Conjonctivite	Endophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Surdité
			Acouphènes

Classe de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections cardiaques		Palpitations	Arrêt cardiaque
		Tachycardie	Infarctus du myocarde
			Fibrillation auriculaire
			Tachycardie supraventriculaire
			Arythmies
			Bradycardie
			Anomalies de l'ECG
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension	Ischémie périphérique
		Angiospasme	
		Bouffées vasomotrices	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Hypoxie	Stridor
		Hémoptysie	Sensation de gorge serrée
		Bronchospasme	Infiltration pulmonaire
		Toux	Epanchement pleural
			Murmure vésiculaire atténué
			Troubles respiratoires
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Hémorragie digestive	Gastroentérite
	Nausée	Stomatite ulcéralive	Ulcération de la langue
	Diarrhée	Stomatite	Gingivite
		Douleur abdominale	Hoquet
		Dyspepsie	Eructation
		Constipation	Sécheresse de la bouche
		Flatulences	
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Eruption bulleuse	Rash maculopapuleux
	Urticaire	Rash érythémateux	Troubles cutanés
	Rash cutané		
	Hyperhydrose		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Douleurs des membres inférieurs
		Myalgie	Hypertonie
		Douleur osseuse	
		Dorsalgie	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie
			Incontinence urinaire
			Diurèse réduite
			Polyurie
			Fonction rénale anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons	Douleur thoracique	Œdème pulmonaire
	Fièvre	Syndrome grippal	Œdème périphérique
	Fatigue	Mucite	Œdème périorbitaire
		Œdème buccal	Ulcération des muqueuses
		Œdème	Ecchymoses au site d'injection
		Asthénie	Dermatite au site d'injection
		Malaise	Douleur au site d'injection
		Sensation de changement de température	
		Réaction au site d'injection	
		Douleurs	

Réactions liées à la perfusion : Des événements graves avec une issue parfois fatale ont été observés incluant bronchospasme, hypoxie, syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), arrêt respiratoire, infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque, ont été observés. Des réactions anaphylactiques sévères et autres réactions allergiques, tels que des chocs anaphylactiques et angioœdèmes, ont été signalées après injection de Campath. Ces réactions peuvent être atténuées ou évitées par une prémédication et par une augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.4).

Infections et infestations : Dans le cadre du suivi après commercialisation, des infections graves d'issue parfois fatale ont été rapportées : ces infections peuvent être d'origine virale (par ex. adénovirus, parainfluenza, hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), bactérienne (y compris tuberculose, mycobactérioses atypiques, nocardiose), protozoaire (par ex. Toxoplasma gondii), et fongique (par exemple, mucormycose rhinocérébrale), y compris celles dues à la réactivation d'infections latentes. Il semble que la prophylaxie anti-infectieuse recommandée soit efficace en termes de réduction du risque de développement d'une PPC ou d'une infection à herpès.

Des infections au virus d'Epstein-Barr (EBV) et des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV, parfois d'évolution fatale, ont été observés (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires : Hépatite associée à une infection à EBV (voir rubrique 4.4)

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Des hémorragies sévères ont été décrites

Troubles du système immunitaire : Des phénomènes auto-immuns graves et parfois d'évolution fatale incluant anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune, anémie aplasique, syndrome de Guillain Barré parfois dans sa forme chronique ainsi qu'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique ont été rapportés. Un test de Coombs positif a également été décrit. Une réaction fatale de maladie du greffon contre l'hôte lors d'une transfusion (TAGVHD) a également été rapportée ainsi que des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH). (cf rubrique 4.4)

Métabolisme et troubles nutritionnels : un syndrome de lyse tumorale avec une issue fatale a été rapporté. Troubles du système nerveux : une hémorragie intracrânienne, à l'issue fatale, a été rapportée chez des patients ayant une thrombocytopénie.

Troubles du système nerveux : des hémorragies intracrâniennes fatales chez des patients thrombocytopéniques et des accidents vasculaires cérébraux, hémorragiques et ischémiques, ont été observés.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie et réduction de la fraction d'éjection ont été observées chez des patients précédemment traités avec des agents cardiotoxiques.

Troubles rénaux et urinaires : glomérulonéphrite

Troubles endocriniens : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune

Effets indésirables rapportés récemment chez les patients traités par Lemtrada (alemtuzumab indiqué dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente).

Dans les essais cliniques :

Très fréquents cas de maladie de Basedow, hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

Fréquents cas de thyroïdite auto-immune, goitre, anticorps anti-thyroïde positifs

Expérience post-marketing

Affections du système nerveux:

Peu fréquent : Encéphalite auto-immune

Fréquence indéterminée* : Accident vasculaire cérébral (y compris des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques) et des dissections artérielles cervico-céphaliques.

Troubles endocriniens (fréquence indéterminée*) : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune

Affections hématologiques et du système lymphatique (rare) : Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Affections du système immunitaire (peu fréquent) : Sarcoïdose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané (peu fréquent) : Vitiligo

Affections cardiaques (rare) : péricardite, épanchement péricardique, autres événements péricardiques

Infections et infestations (rare) : Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dont certaines d'issue fatale

* les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence

Se référer au RCP de Lemtrada pour le profil de sécurité complet d'alemtuzumab indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir PUT-SP, annexe 4.

4.9. Surdosage

Des patients ont été exposés à des doses unitaires répétées de Campath allant jusqu'à 240 mg. La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 tels que fièvre, hypotension ou anémie peut être plus élevée

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : [agents antinéoplasiques](#), anticorps monoclonaux, code ATC: L01XC04. 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 hématopoïétiques ni les cellules souches.

Il a été observé chez des patients traités pour une LLC une relation significative entre le taux résiduel de l'alemtuzumab et des difficultés à la prise du greffon si allogreffe.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Campath a été établie chez des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) qui n'avaient pas répondu à une thérapie antérieure par des antipurines. Campath a été administré en perfusion intraveineuse sur 2 heures selon le schéma posologique recommandé (dose initiale de 3 mg puis augmentation progressive jusqu'à 30 mg, 3 fois par semaine et pendant 12 semaines au maximum).

Les résultats ont montré que le modèle pharmacocinétique de Campath est à deux compartiments, et que la cinétique d'élimination est non linéaire. Après l'administration de la dernière dose de 30 mg, le volume de distribution médian a atteint 0,15 l/kg (extrêmes : 0,1-0,4 l/kg) à l'état d'équilibre, ce qui indique que le composé est distribué principalement dans les compartiments liquidiens extracellulaire et plasmatique. La clairance systémique a diminué après des administrations itératives en raison d'une réduction de la clairance sous la médiation des récepteurs de CD52 (c.-à-d. résultant de la déperdition des récepteurs de CD52 à la périphérie). Avec des administrations répétées et l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique, l'élimination a eu lieu suivant une cinétique d'un ordre proche de 0. À ce titre, la demi-vie a été de 8 heures (extrêmes : 2-32 heures), après la première dose de 30 mg, et de 6 jours (extrêmes : 1-14 jours) après la dernière dose de 30 mg. L'état d'équilibre des concentrations a été atteint après environ 6 semaines d'administration. En ce qui concerne la pharmacocinétique, aucune différence manifeste selon le sexe ni effet de l'âge n'ont été détectés.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 lymphocytopénie. 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 Campath 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 Campath.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Edétate disodique Polysorbate 80

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 mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Il n'existe pas d'incompatibilités connues avec d'autres médicaments. Cependant, d'autres médicaments ne doivent pas être ajoutés à la perfusion de Campath ou perfusés simultanément dans la même voie intraveineuse.

6.3. Durée de conservation

Flacon fermé : 3 ans.

Solution reconstituée : Campath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens. Campath doit être utilisé dans les 8 heures qui suivent la reconstitution. Les solutions peuvent être conservées à 15°C-30 °C ou au réfrigérateur. 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 au réfrigérateur (2 °C-8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre clair de type I, fermé par un bouchon de caoutchouc, contenant 1 ml de solution. Présentation : carton de 3 flacons.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Campath ne contient pas de conservateurs antimicrobiens, c'est la raison pour laquelle il est recommandé de préparer la solution pour perfusion IV de Campath en appliquant des techniques aseptiques, de perfuser la solution diluée dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution et de la protéger de la lumière. La quantité requise du contenu du flacon doit être ajoutée à 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou d'une solution pour perfusion de glucose à 5%. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution.

Prendre des précautions particulières afin de s'assurer de la stérilité de la solution car elle ne contient pas de conservateurs antimicrobiens.

Aucun médicament ne doit être ajouté à la solution pour perfusion de Campath, ou administré simultanément dans la même tubulure de perfusion (voir rubrique 4.5).

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

Les femmes enceintes ou celles qui essayent de le devenir ne doivent pas manipuler Campath.

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être incinéré.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82, AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

FRANCE