

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remonab 10 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 μικρογραμμάρια catumaxomab* σε 0,1 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε 0,1 mg/ml.

*μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 υβριδίου αρουραίου-ποντικού, παραγόμενο σε κυτταρική σειρά υβριδίου-υβριδώματος αρουραίου-ποντικού

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Remonab ενδείκνυται για την ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία του κακοήθους ασκίτη σε ενήλικες με EpCAM-positive καρκινώματα, στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμη τυπική θεραπεία ή αυτή δεν είναι πλέον εφικτή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Remonab πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Πριν από την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση, συνιστάται προκαταρκτική αγωγή με αναλγητικά / αντιτυρετικά / μη στεροειδή αντιφλογιστικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το δοσολογικό πρόγραμμα του Remonab περιλαμβάνει τις ακόλουθες τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις:

1 ^η δόση	10 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 0
2 ^η δόση	20 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 3
3 ^η δόση	50 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 7
4 ^η δόση	150 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 10

Το Remonab πρέπει να χορηγείται ως ενδοπεριτοναϊκή έγχυση σταθερού ρυθμού με διάρκεια έγχυσης τουλάχιστον 3 ωρών. Στις κλινικές μελέτες διερευνήθηκαν διάρκειες έγχυσης 3 ωρών και 6 ωρών. Για την πρώτη από τις τέσσερις δόσεις μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διάρκειας έγχυσης 6 ωρών, ανάλογα με την κατάσταση υγείας του ασθενούς.

Μεταξύ των ημερών των εγχύσεων πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον δύο ημερολογιακών ημερών χωρίς έγχυση. Το διάστημα μεταξύ των ημερών έγχυσης μπορεί να παραταθεί σε περίπτωση εμφάνισης σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 20 ημέρες.

Παρακολούθηση

Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του ασθενούς μετά το τέλος της έγχυσης του Remonab. Στη βασική μελέτη, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 24 ώρες μετά από κάθε έγχυση.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο ή/και με μεταστάσεις σε περισσότερο από το 70% του ήπατος, ή/και με θρόμβωση/απόφραξη της πυλαίας φλέβας, δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Remonab στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη δεδομένη ένδειξη.

Τρόπος χορήγησης

Το Remonab πρέπει να χορηγείται ως **ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μόνο**.

Το Remonab **δεν πρέπει** να χορηγείται μέσω ενδοπεριτοναϊκού βλωμού ή άλλης οδού χορήγησης.

Για πληροφορίες σχετικά με το σύστημα έγχυσης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί, βλ. παράγραφο 4.4.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Πριν από τη χορήγηση, το πυκνό διάλυμα Remonab για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το αραιωμένο διάλυμα Remonab χορηγείται στη συνέχεια ενδοπεριτοναϊκά ως έγχυση σταθερού ρυθμού χρησιμοποιώντας ένα αποτελεσματικό σύστημα αντλίας.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στις μυϊκές πρωτεΐνες (αρουραίου ή/και ποντικού).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Remonab **δεν πρέπει** να χορηγείται ως βλωμός ή μέσω άλλης οδού εκτός της ενδοπεριτοναϊκής.

Συμπτώματα σχετιζόμενα με την απελευθέρωση κυτοκίνης

Δεδομένου ότι η πρόσδεση του catumaxomab στα ανοσολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα προκαλεί απελευθέρωση φλεγμονογόνων και κυτταροτοξικών κυτοκινών, κλινικά συμπτώματα σχετιζόμενα με απελευθέρωση κυτοκινών, όπως πυρετός, ναυτία, έμετος και ρίγη, αναφέρθηκαν πολύ συχνά κατά τη διάρκεια και μετά από τη χορήγηση του Remonab (βλ. παράγραφο 4.8). Δύσπνοια και υπόταση/υπέρταση παρατηρούνται συχνά. Στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κακοήγη ασκίτη, πριν την έγχυση Remonab χορηγήθηκαν 1.000 mg παρακεταμόλης ενδοφλέβια ως αγωγή ρουτίνας για έλεγχο του πόνου και της πυρεξίας. Παρά τη συγκεκριμένη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, οι ασθενείς παρουσίασαν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιγράφονται παραπάνω με ένταση μέχρι το βαθμό 3, σύμφωνα με την κλίμακα Κριτηρίων Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (*National Cancer Institute*) των Η.Π.Α., έκδοση 3.0. Συνιστάται άλλη ή επιπρόσθετη τυπική

προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αναλγητικά / αντιπυρετικά / μη στεροειδή αντιφλογιστικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) το οποίο μπορεί επίσης να εμφανιστεί συχνά λόγω του μηχανισμού δράσης του catumaxomab, αναπτύσσεται, γενικά, εντός 24 ωρών μετά από μια έγχυση Remonab, εμφανίζοντας συμπτώματα όπως πυρετό, ταχυκαρδία, ταχύπνοια και λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.8). Η τυπική θεραπεία ή η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, π.χ. με αναλγητικά / αντιπυρετικά / μη στεροειδή αντιφλογιστικά, είναι κατάλληλες για τον περιορισμό του κινδύνου.

Κοιλιακό άλγος

Το κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε συχνά ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Αυτό το παροδικό σύμπτωμα θεωρείται μερικώς επακόλουθο της ενδοπεριτοναϊκής οδού χορήγησης.

Γενική κατάσταση και BMI

Μια καλή γενική κατάσταση εκφραζόμενη ως Δείκτης Σωματικής Μάζας (*Body Mass Index*, BMI) > 17 (που αξιολογείται μετά την παροχέτευση του ασκίτικού υγρού) και Δείκτης Karnofsky > 60, απαιτείται πριν τη θεραπεία με Remonab.

Οξείες λοιμώξεις

Παρουσία παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συγκεκριμένα σε οξείες λοιμώξεις, η χορήγηση του Remonab δεν συνιστάται.

Παροχέτευση του ασκίτη

Η κατάλληλη ιατρική διαχείριση της παροχέτευσης του ασκίτη αποτελεί προϋπόθεση για τη θεραπεία με Remonab, ώστε να διασφαλίζεται η σταθερή λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος και των νεφρών. Αυτή πρέπει τουλάχιστον να περιλαμβάνει την παροχέτευση του ασκίτη μέχρι την διακοπή της αυθόρμητης ροής ή την ανακούφιση των συμπτωμάτων και, εάν ενδείκνυται, υποστηρικτική θεραπεία υποκατάστασης με κρυσταλλοειδή ή/και κολλοειδή.

Ασθενείς με αιμοδυναμική ανεπάρκεια, οίδημα ή υποπρωτεϊναιμία

Ο όγκος αίματος, οι πρωτεΐνες αίματος, η αρτηριακή πίεση, ο σφυγμός και η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογούνται πριν από κάθε έγχυση του Remonab. **Καταστάσεις όπως υπογκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, υπόταση, κυκλοφορική ανεπάρκεια αντιρρόπησης και οξεία νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από κάθε έγχυση με Remonab.**

Ηπατική δυσλειτουργία ή θρόμβωση/απόφραξη της πυλαίας φλέβας

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο ή/και με μεταστάσεις σε περισσότερο από το 70% του ήπατος ή/και θρόμβωση/απόφραξη της πυλαίας φλέβας, δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση catumaxomab σε έγκυο γυναίκα.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Remonab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η catumaxomab / οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογννήτα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του catumaxomab στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Remonab έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση, να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων αυτών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις προέρχονται από μια ολοκληρωμένη ανάλυση της ασφάλειας που περιλαμβάνει 12 κλινικές μελέτες. 728 ασθενείς έλαβαν catumaxomab ενδοπεριτοναϊκά, 293 ασθενείς ως έγχυση 6 ωρών - και 435 ασθενείς ως έγχυση 3 ωρών.

Το γενικό προφίλ ασφαλείας του Remonab χαρακτηρίζεται από συμπτώματα σχετιζόμενα με την απελευθέρωση κυτοκινών και γαστρεντερικές αντιδράσεις. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την απελευθέρωση κυτοκινών: SIRS, ένας δυνητικά απειλητικός για τη ζωή συνδυασμός ταχυκαρδίας, πυρετού και/ή δύσπνοιας, μπορεί να εκδηλωθεί εντός 24 ωρών μετά από μία έγχυση catumaxomab και υποχωρεί με συμπτωματική θεραπεία. Άλλες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την απελευθέρωση κυτοκινών, όπως πυρετός, ρίγη, ναυτία και έμετος, αναφέρονται πολύ συχνά σε ένταση κατά CTCAE βαθμού 1 και 2 (Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Η.Π.Α., έκδοση 4.0). Αυτά τα συμπτώματα αντικατοπτρίζουν το μηχανισμό δράσης του catumaxomab και είναι γενικά πλήρως αναστρέψιμα. Γαστρεντερικές αντιδράσεις, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια είναι πολύ συχνές και εμφανίζονται κυρίως με ένταση κατά CTCAE βαθμού 1 ή 2, αλλά παρατηρήθηκαν επίσης σε υψηλότερους βαθμούς, και ανταποκρίνονται σε επαρκή συμπτωματική θεραπεία.

Το προφίλ ασφαλείας του catumaxomab είναι γενικά συγκρίσιμο μεταξύ των διαρκειών έγχυσης 3 ωρών και 6 ωρών ως προς τη φύση, της συχνότητας και τη βαρύτητα. Κατά τη χορήγηση διάρκειας 3 ωρών παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του ρίγους και της υπότασης (βαθμοί 1 / 2), της διάρροιας (όλοι οι βαθμοί) και της κόπωσης (βαθμοί 1 / 2).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1, παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομημένες κατά οργανικό σύστημα. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το catumaxomab

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	Λοίμωξη.
Όχι συχνές	Σκληρό ερύθημα (erythaema induratum)*, λοίμωξη οφειλόμενη σε συσκευή*.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Αναιμία*, λεμφοπενία, λευκοκυττάρωση, ουδετεροφιλία.
Όχι συχνές	Θρομβοπενία*, διαταραχή της πήξης*.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών*, υπερευαισθησία*.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη* / ανορεξία, αφυδάτωση*, υποκαλαιμία, υπολευκωματιναιμία, υπονατρία*, υποασβεστιαιμία*, υποπρωτεϊναιμία.
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Άγχος, αϋπνία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη.
Όχι συχνές	Σπασμοί*.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	Ήλιγγος.
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ταχυκαρδία*, συμπεριλ. φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας..
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση*, υπέρταση*, ερυθρίαση.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια*, υπεζωκοτική συλλογή*, βήχας.
Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή*, υποξία*.
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος*, ναυτία*, έμετος*, διάρροια*.
Συχνές	Δυσκοιλιότητα*, δυσπενία*, διάταση της κοιλίας, ατελής ειλεός*, μετεωρισμός, γαστρική διαταραχή, ειλεός*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία.
Όχι συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία*, εντερική απόφραξη*.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Χολαγγειίτιδα*, υπερχολερυθριναιμία.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα*, ερύθημα*, υπεριδρωσία, κνησμός.
Όχι συχνές	Δερματική αντίδραση*, αλλεργική δερματίτιδα*.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Πρωτεϊνουρία.
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια*.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία*, κόπωση*, ρίγη*.
Συχνές	Άλγος, εξασθένιση*, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης*, οίδημα συμπεριλ. περιφερικού οιδήματος*, γενική επιδείνωση της φυσικής υγείας*, θωρακικό άλγος, γριππώδης συνδρομή, κακουχία*, ερύθημα της θέσης του καθετήρα.
Όχι συχνές	Εξαγγείωση*, φλεγμονή της θέσης εφαρμογής*.

* αναφέρθηκαν επίσης ως σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

υπογραμμισμένες: βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Εφαρμόζονται οι ακόλουθοι ορισμοί των κριτηρίων CTCAE του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των Η.Π.Α. (έκδοση 4.0):

CTCAE βαθμός 1 = ήπιες, CTCAE βαθμός 2 = μέτριες, CTCAE βαθμός 3 = σοβαρές, CTCAE βαθμός 4 = απειλητικές για τη ζωή

Συμπτώματα σχετιζόμενα με την απελευθέρωση κυτοκίνης με υψηλότερη ένταση

Στο 5,1% των ασθενών, η πυρεξία έφθασε σε ένταση κατά CTCAE βαθμού 3, όπως συνέβη και με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (1,0%), ρίγη (0,8%), ναυτία (3,4%), έμετο (4,4%), δύσπνοια (1,6%) και υπόταση/υπέρταση (2,1% / 0,8%). Σε έναν ασθενή (0,1%) αναφέρθηκε δύσπνοια και σε 3 ασθενείς (0,4%) υπόταση σε ένταση κατά CTCAE βαθμού 4. Τα συμπτώματα του πόνου και της πυρεξίας μπορούν να βελτιωθούν ή ν'α αποφευχθούν μέσω προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.).

Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)

Στο 3,8% των ασθενών, παρατηρήθηκαν συμπτώματα SIRS εντός 24 ωρών από την έγχυση του catumaxomab. Σε τρεις ασθενείς (0,4%) παρατηρήθηκε ένταση κατά CTCAE βαθμού 4. Αυτές οι αντιδράσεις αντιμετωπίστηκαν με συμπτωματική θεραπεία.

Κοιλιακό άλγος

Στο 43,7% των ασθενών, αναφέρθηκε το κοιλιακό άλγος ως ανεπιθύμητη αντίδραση, η οποία έφθασε σε σοβαρότητα το βαθμό 3 στο 8,2% των ασθενών, αλλά αντιμετωπίστηκε με συμπτωματική θεραπεία.

Ηπατικά ένζυμα

Παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε συχνά μετά τη χορήγηση του Remonab. Γενικά, οι μεταβολές στις εργαστηριακές παραμέτρους δεν ήταν κλινικά σημαντικές και ως επί το πλείστον επέστρεψαν στις αρχικές τιμές μετά το τέλος της θεραπείας. Μόνο σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ή εμμένουσας αύξησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω διαγνωστικών εξετάσεων ή θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση catumaxomab από τη συνιστώμενη παρουσίασαν σοβαρότερες (βαθμού 3) ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC09

Μηχανισμός δράσης

Το catumaxomab είναι ένα τριδραστικό μονοκλωνικό αντισώμα υβριδίου αρουραίου-ποντικού το οποίο στρέφεται ειδικά έναντι του μορίου προσκόλλησης των επιθηλιακών κυττάρων (EpCAM) και του αντιγόνου CD3.

Το αντιγόνο EpCAM υπερεκφράζεται στα περισσότερα καρκινώματα (Πίνακας 2). Το CD3 εκφράζεται σε ώριμα T-κύτταρα ως στοιχείο του υποδοχέα των T-κυττάρων. Ένα τρίτο λειτουργικό

σημείο πρόσδεσης στην Fc-περιοχή του catumaxomab επιτρέπει την αλληλεπίδραση με συνοδά ανοσοκύτταρα μέσω των υποδοχέων Fcγ.

Λόγω των ιδιοτήτων πρόσδεσης του catumaxomab, νεοπλασματικά κύτταρα, T-κύτταρα και συνοδά ανοσοκύτταρα έρχονται σε άμεση γειτνίαση μεταξύ τους. Ως συνέπεια, επάγεται μια συντονισμένη ανοσοαντίδραση έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία περιλαμβάνει διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως ενεργοποίηση T-κυττάρων, κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα με τη μεσολάβηση κυττάρων (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) και φαγοκυττάρωση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων.

Πίνακας 2 Έκφραση του EpCAM στις σημαντικότερες μορφές καρκίνου που προκαλούν ασκίτη

	Δεδομένα βιβλιογραφίας		Αναδρομικά δεδομένα από τη μελέτη IP-CAT-AC-03
Μορφή καρκίνου	Ποσοστό όγκων που εκφράζουν EpCAM	Ποσοστό EpCAM θετικών συλλογών	Ποσοστό EpCAM θετικών συλλογών
Ωοθηκών	90-92	79-100	98
Στομάχου	96	75-100	100
Παχέος εντέρου	100	87-100	100
Παγκρέατος	98	83-100	80
Μαστού	45*-81	71-100	86
Ενδομητρίου	94	100	100

*= λοβιακό καρκίνωμα του μαστού

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντινεοπλασματική δράση του catumaxomab έχει καταδειχθεί *in vitro* και *in vivo*. Η αποτελεσματική φόνευση με μεσολάβηση του catumaxomab των νεοπλασματικών κυττάρων *in vitro* παρατηρήθηκε για στοχευόμενα κύτταρα με χαμηλή και υψηλή έκφραση του αντιγόνου EpCAM, ανεξάρτητα από τον τύπο του πρωτογενούς όγκου. Η αντινεοπλασματική δράση του catumaxomab *in vivo* επιβεβαιώθηκε σε ένα μοντέλο καρκινώματος των ωοθηκών σε ανοσοκατασταλμένους ποντικούς, όπου η ανάπτυξη όγκων καθυστέρησε με ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με catumaxomab και ανθρώπινα περιφερικά μονοπύρηνια αιμοσφαίρια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του catumaxomab καταδείχθηκε σε δύο κλινικές μελέτες φάσης III. Ασθενείς μη Καυκάσιας προέλευσης δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις κλινικές μελέτες.

IP-REM-AC-01

Μια βασική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή δύο σκελών, γνωστοποιημένου φαρμάκου, φάσης II/III, σε 258 ασθενείς με συμπτωματικό κακοήγη ασκίτη λόγω EpCAM-θετικών καρκινωμάτων, από τους οποίους 170 τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με catumaxomab. Αυτή η μελέτη σύγκρινε την παρακέντηση σε συνδυασμό με catumaxomab έναντι απλής παρακέντησης (μάρτυρας).

Το catumaxomab χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε διαθέσιμη τυπική θεραπεία ή αυτή δεν ήταν πλέον εφικτή, και οι οποίοι είχαν δείκτη γενικής κατάστασης Karnofsky τουλάχιστον 60. Το catumaxomab χορηγήθηκε ως τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις με αυξανόμενες δόσεις των 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμαρίων κατά την ημέρα 0, 3, 7 και 10, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Στη βασική μελέτη IP-REM-AC-01, 98,1% των ασθενών νοσηλεύθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση, το οποίο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο που καθορίζεται ως ο χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη ή το θάνατο, όποιο συνέβη πρώτο. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα για την ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και τον χρόνο μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη, όσον αφορά τις μέσες τιμές και

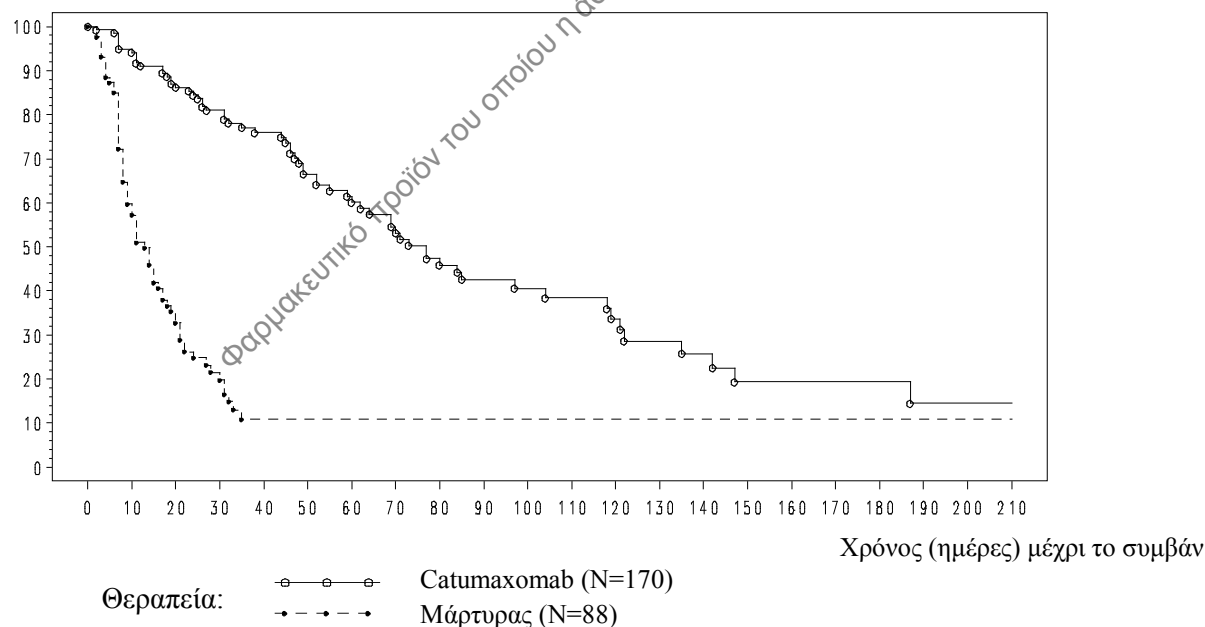
τους λόγους κινδύνου. Εκτιμήσεις κατά Kaplan Meier για το χρόνο μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη δίνονται στο Σχήμα 1.

Πίνακας 3 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη) της μελέτης IP-REM-AC-01

Μεταβλητή	Παρακέντηση + catumaxomab (N=170)	Παρακέντηση (μάρτυρας) (N=88)
Ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση		
Μέση ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση (ημέρες)	44	11
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[31 - 49]	[9 - 16]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (HR)	0,310	
95% CI για HR	[0,228 - 0,423]	
Χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη		
Μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη (ημέρες)	77	13
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[62 - 104]	[9 - 17]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (HR)	0,169	
95% CI για HR	[0,114 - 0,251]	

Σχήμα 1 Εκτιμήσεις κατά Kaplan Meier του χρόνου μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη της μελέτης IP-REM-AC-01

Εκτιμώμενη πιθανότητα για ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση (%)



N: αριθμός των ασθενών σε μια ομάδα θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με παρακέντηση και catumaxomab σε ασθενείς με κακοήγη ασκίτη λόγω EpCAM-θετικών καρκινωμάτων, ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από εκείνη με παρακέντηση μόνο, όσον αφορά την ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και τον χρόνο μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη.

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν περαιτέρω μέχρι το τέλος της ζωής τους για την αξιολόγηση της συνολικής επιβίωσης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 Συνολική επιβίωση της μελέτης IP-REM-AC-01 στη φάση μετά τη μελέτη

	Παρακέντηση + catumaxomab (N=170)	Παρακέντηση (μάρτυρας) (N=88)
Λόγος κινδύνου (HR)	0,798	
95% CI για HR	[0,606 - 1,051]	
Ποσοστό επιβίωσης 6 μηνών	27,5%	17,1%
Ποσοστό επιβίωσης 1 έτους	11,4%	2,6%
Διάμεση συνολική επιβίωση (ημέρες)	72	71
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[61 - 98]	[54 - 89]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,1064	

Συνολικά 45 από 88 (51%) ασθενείς από το σκέλος μαρτύρων άλλαξαν σκέλος, για να υποβληθούν σε ενεργή θεραπεία με catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Αυτή η επιβεβαιωτική τυχαιοποιημένη μελέτη δύο σκελών, γνωστοποιημένου φαρμάκου, φάσης IIIb, σε 219 ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο με συμπτωματικό κακόηθι ασκίτη που απαιτούσαν θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη διερεύνησε τη θεραπεία με catumaxomab συν προκαταρκτική αγωγή με 25 mg πρεδνιζολόνης έναντι μόνο catumaxomab. Το catumaxomab χορηγήθηκε ως τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις σταθερού ρυθμού διάρκειας 3 ωρών σε δόσεις των 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμαρίων κατά την ημέρα 0, 3, 7 και 10, αντίστοιχα, και στις δύο ομάδες. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν συγκρίσιμος με τη βασική μελέτη.

Για να αξιολογηθεί η επίδραση της προκαταρκτικής αγωγής με πρεδνιζολόνη στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, διερευνήθηκε το κύριο τελικό σημείο ασφάλειας “σύνθετη βαθμολογία ασφάλειας” και το συν-κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας “ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση”.

Η σύνθετη βαθμολογία ασφάλειας αξιολόγησε τη συχνότητα και σοβαρότητα των κύριων γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών πυρεξία, ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος και στις δύο ομάδες θεραπείας. Η χορήγηση πρεδνιζολόνης ως προκαταρκτική αγωγή δεν είχε ως αποτέλεσμα μείωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση, ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο που καθορίστηκε ως ο χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη ή το θάνατο, όποιο συνέβη πρώτο (πανομοιότυπο με τη βασική μελέτη).

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη) της μελέτης IP-CAT-AC-03

Μεταβλητή	Catumaxomab + πρεδνιζολόνη (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Ενοποιημένος πληθυσμός (N=219)
Ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση			
Διάμεση ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση (ημέρες)	30	37	35
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[23 - 67]	[24 - 61]	[26 - 59]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,402		
Λόγος κινδύνου (HR) (catumaxomab έναντι catumaxomab + πρεδνιζολόνη)	1,130		
95% CI για HR	[0,845 - 1,511]		
Χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη			
Διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη (ημέρες)	78	102	97
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[30 - 223]	[69 - 159]	[67 - 155]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,599		
Λόγος κινδύνου (HR) (catumaxomab έναντι catumaxomab + πρεδνιζολόνη)	0,901		
95% CI για HR	[0,608 - 1,335]		

Ως δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε η συνολική επιβίωση (Πίνακας 6).

Πίνακας 6 Συνολική επιβίωση της μελέτης IP-CAT-AC-03 στη φάση μετά τη μελέτη

	Catumaxomab + πρεδνιζολόνη (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Ενοποιημένος πληθυσμός (N=219)
Διάμεση συνολική επιβίωση (ημέρες)	124	86	103
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[97,0 - 169,0]	[72,0 - 126,0]	[82 - 133]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,186		
Λόγος κινδύνου (HR) (catumaxomab έναντι catumaxomab + πρεδνιζολόνη)	1,221		
95% CI για HR	[0,907 - 1,645]		

Ανοσογονικότητα

Η επαγωγή ανθρώπινων αντι-μυϊκών (ποντικού ή/και αρουραίου) αντισωμάτων (HAMAs/HARAs) είναι μια ενδογενής δράση των μυϊκών μονοκλωνικών αντισωμάτων. Τα τρέχοντα δεδομένα για το catumaxomab από τη βασική μελέτη δείχνουν ότι μόνο το 5,6% των ασθενών (7/124 ασθενείς) ήταν HAMA-θετικοί πριν από την 4^η έγχυση. Τα HAMAs ήταν παρόντα στο 94% των ασθενών ένα μήνα μετά την τελευταία έγχυση του catumaxomab. Δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ασθενείς που ανέπτυξαν HAMAs 8 ημέρες μετά τη θεραπεία με catumaxomab παρουσίασαν καλύτερη κλινική έκβαση, όπως μετρήθηκε από την επιβίωση χωρίς παρακέντηση, το χρόνο μέχρι την επόμενη παρακέντηση και τη συνολική επιβίωση, σε σύγκριση με τους HAMA-αρνητικούς ασθενείς.

Σε μια μελέτη σκοπιμότητας που αξιολόγησε ένα δεύτερο κύκλο ενδοπεριτοναϊκών εγχύσεων με 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμάρια catumaxomab σε 8 ασθενείς με κακοήγη ασκίτη λόγω καρκινώματος (IP-CAT-AC-04), ADA ήταν ανιχνεύσιμη σε όλα τα διαθέσιμα δείγματα ασκίτη και πλάσματος κατά τη διαλογή. Οι ασθενείς παρέμειναν ADA-θετικοί κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας και της παρακολούθησης. Παρά τις προϋπάρχουσες τιμές ADA, όλοι οι ασθενείς έλαβαν και τις 4 εγχύσεις catumaxomab. Ο διάμεσος χρόνος ελεύθερης παρακέντησης επιβίωσης ήταν 47,5 ημέρες, ο διάμεσος

χρόνος μέχρι την πρώτη θεραπευτική παρακέντηση 60,0 ημέρες και η διάμεση συνολική επιβίωση 406,5 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα σχετιζόμενα με τον τρόπο δράσης του catumaxomab με ένα προφίλ ασφαλείας συγκρίσιμο με τη φύση του πρώτου κύκλου ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του catumaxomab κατά τη διάρκεια και μετά από τις τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις των 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμάτων catumaxomab, μελετήθηκαν σε 13 ασθενείς με συμπτωματικό κακοήγη ασκίτη λόγω EpCAM-θετικών καρκινωμάτων.

Η διακύμανση μεταξύ των ασθενών ήταν μεγάλη. Ο γεωμετρικός μέσος C_{max} πλάσματος ήταν περίπου 0,5 ng/ml (εύρος από 0 έως 2,3), και ο γεωμετρικός μέσος AUC πλάσματος ήταν περίπου 1,7 ημέρες*ng/ml (εύρος < LLOQ (κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης) έως 13,5). Η φαινόμενη ημίσεια ζωή τερματικής απέκκρισης γεωμετρικού μέσου ($t_{1/2}$) πλάσματος ήταν περίπου 2,5 ημέρες (εύρος από 0,7 έως 17).

Το catumaxomab ήταν ανιχνεύσιμο στο ασκίτικό υγρό και στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις παρουσίασαν αύξηση με τον αριθμό των εγχύσεων και τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς. Τα επίπεδα πλάσματος παρουσίασαν τάση μείωσης μετά την επίτευξη ενός μέγιστου μετά από κάθε δόση.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Δεν έχουν διεξαχθεί ανάλογες μελέτες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση του catumaxomab σε μοντέλα με ζώα δεν έδωσε σημεία μη φυσιολογικής ή σχετιζόμενης με το φάρμακο οξείας τοξικότητας ή ενδείξεις τοπικής δυσανεξίας στο σημείο της ένεσης/έγχυσης. Εντούτοις, αυτά τα ευρήματα είναι περιορισμένης αξίας λόγω της υψηλής ειδικότητας του catumaxomab ως προς το είδος.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και αναπτυξιακής τοξικότητας δεν έχουν διεξαχθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την αραιώση

Το παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 48 ώρες σε θερμοκρασία από 2 έως 8°C και για 24 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I, σιλικονοποιημένο) με πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουταδίου) και σύστημα luer lock (σιλικονοποιημένο πολυπροπυλένιο και πολυανθρακικό) με πώμα άκρου (ελαστικό στυρενίου-βουταδιενίου) με σωληνίσκο, μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση.

Απαιτούμενα υλικά και εξοπλισμός

Τα ακόλουθα είδη πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αραίωση και χορήγηση του Remonab, δεδομένου ότι το Remonab είναι συμβατό μόνο με:

- σύριγγες των 50 ml από πολυπροπυλένιο
- σωληνώσεις έγχυσης από πολυαιθυλένιο με εσωτερική διάμετρο 1 mm και μήκος 150 cm
- βαλβίδες έγχυσης / συνδέσεις "Y" από πολυανθρακικό
- καθετήρες από πολυουρεθάνη, με ή χωρίς επικάλυψη από σιλικόνη

Επιπλέον απαιτούνται τα ακόλουθα:

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Αντλία έγχυσης ακριβείας

Οδηγίες για την αραίωση πριν από τη χορήγηση

Το Remonab πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης χρησιμοποιώντας την κατάλληλη ασηπτική τεχνική. Η εξωτερική επιφάνεια της προγεμισμένης σύριγγας δεν είναι αποστειρωμένη.

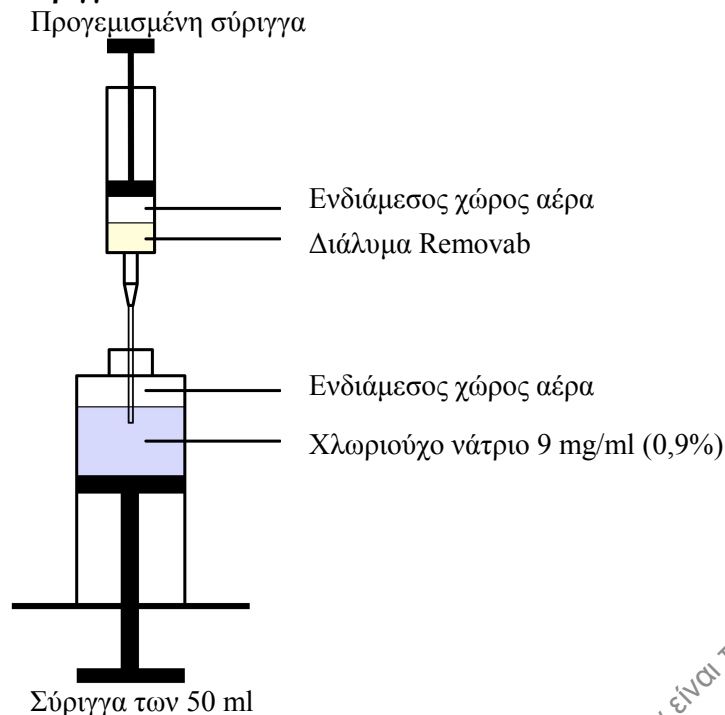
- Ανάλογα με τη δόση, η κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) αντλείται με μια σύριγγα των 50 ml (Πίνακας 7).
- Ένας επιπλέον ενδιάμεσος χώρος αέρα τουλάχιστον 3 ml συμπεριλαμβάνεται στη σύριγγα των 50 ml.
- Το πώμα άκρου από την προγεμισμένη σύριγγα Remonab αφαιρείται με το άκρο της σύριγγας να έχει κατεύθυνση προς τα επάνω.
- Ο σωληνίσκος που εσωκλείεται, συνδέεται στην προγεμισμένη σύριγγα Remonab. Για κάθε σύριγγα, χρησιμοποιείται ένας νέος σωληνίσκος.
- Ο σωληνίσκος της προγεμισμένης σύριγγας εισάγεται διαμέσου του ανοίγματος της σύριγγας 50ml έτσι ώστε ο σωληνίσκος να εμβυθίζεται στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (Σχήμα 2).

- Όλο το περιεχόμενο της σύριγγας (πυκνό διάλυμα Remonab συν ενδιάμεσος χώρος αέρα) ενίεται από την προγεμισμένη σύριγγα απευθείας στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Το έμβολο ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να τραβηχτεί προς τα πίσω για να ξεπλυθεί η προγεμισμένη σύριγγα, έτσι ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη μόλυνση και να διασφαλιστεί ότι ενίεται ο σωστός όγκος.
- Η σύριγγα των 50 ml κλείνει με το πώμα και αναδεύεται απαλά για να αναμιχθεί το διάλυμα. Τυχόν φυσαλλίδες αέρα από τη σύριγγα των 50 ml αφαιρούνται.
- Το αφαιρούμενο αυτοκόλλητο στην εσωτερική πλευρά του χάρτινου κουτιού του Remonab με την αναγραφή «Αραιωμένο Remonab. Μόνο ενδοπεριτοναϊκή χρήση.» πρέπει να επικολληθεί στη σύριγγα των 50 ml που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Remonab για ενδοπεριτοναϊκή έγχυση. Πρόκειται για μέτρο προφύλαξης, προκειμένου να διασφαλιστεί πως το Remonab θα εγχυθεί μόνο μέσω της ενδοπεριτοναϊκής οδού χορήγησης..
- Η σύριγγα των 50 ml εισάγεται στην αντλία έγχυσης.

Πίνακας 7 Παρασκευή του διαλύματος Remonab για ενδοπεριτοναϊκή έγχυση

Αριθμός έγχυσης / Δόση	Αριθμός προγεμισμένης σύριγγας(ων) Remonab		Συνολικός όγκος πυκνού διαλύματος Remonab για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	Τελικός όγκος για χορήγηση
	προγεμισμένη σύριγγα 10 μικρογραμμάρων	προγεμισμένη σύριγγα 50 μικρογραμμάρων			
1 ^η έγχυση 10 μικρο-γραμμάρια	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 ^η έγχυση 20 μικρο-γραμμάρια	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 ^η έγχυση 50 μικρο-γραμμάρια		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 ^η έγχυση 150 μικρο-γραμμάρια		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Σχήμα 2 Απεικόνιση της μεταφοράς του Remonab από την προγεμισμένη σύριγγα στη σύριγγα των 50 ml



Τρόπος χορήγησης

Ο καθετήρας ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης πρέπει να τοποθετείται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, από γιατρό έμπειρο σε διαδικασίες ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης. Ο καθετήρας χρησιμοποιείται για την παροχέτευση του ασκίτη και την έγχυση του αραιωμένου Remonab και του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Ο καθετήρας συνιστάται να παραμένει στην κοιλιακή κοιλότητα καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Η αφαίρεσή του μπορεί να γίνει την ημέρα της τελευταίας έγχυσης.

Πριν από κάθε χορήγηση Remonab, το ασκитικό υγρό πρέπει να παροχετεύεται τουλάχιστον μέχρι τη διακοπή της αυθόρμητης ροής ή την ανακούφιση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4). Στη συνέχεια, πριν από κάθε χορήγηση Remonab, γίνεται έγχυση 500 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την ενίσχυση της κατανομής του αντισώματος στην κοιλιακή κοιλότητα.

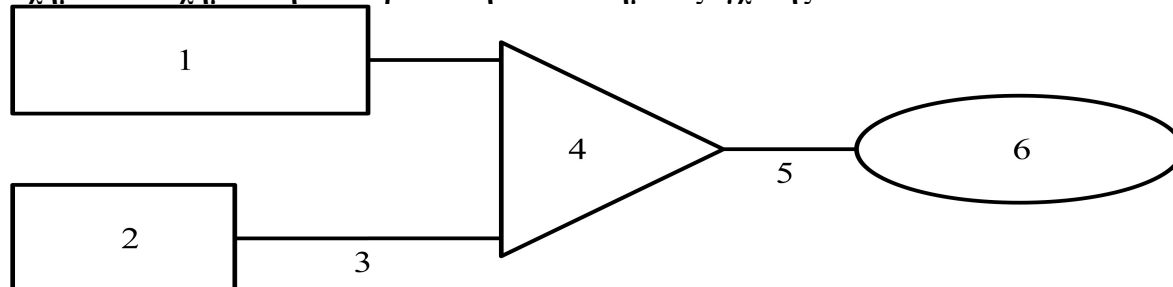
Το Remonab πρέπει να χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά με διάρκεια έγχυσης τουλάχιστον 3 ωρών μέσω ενός συστήματος αντλίας συνεχούς έγχυσης, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Η σύριγγα των 50 ml που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Remonab προς έγχυση τοποθετείται στην αντλία ακριβείας.
- Ο συνδεόμενος εξοπλισμός σωλήνωσης έκχυσης της αντλίας ακριβείας προγεμίζεται με το διάλυμα Remonab προς έγχυση. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί σωλήνωση έκχυσης εσωτερικής διαμέτρου 1 mm και μήκους 150 cm.
- Η σωλήνωση έκχυσης συνδέεται στη σύνδεση "Y".
- Παράλληλα με κάθε εφαρμογή Remonab, 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) εγχέονται μέσω μιας βαλβίδας έγχυσης / σύνδεσης "Y" στην απαγωγή έκχυσης του καθετήρα.
- Η ταχύτητα της αντλίας ρυθμίζεται σύμφωνα με τον προς χορήγηση όγκο και την προγραμματισμένη διάρκεια έγχυσης.
- Όταν η σύριγγα των 50 ml που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση Remonab αδειάσει, αντικαθίσταται με μια σύριγγα των 50 ml που περιέχει 20 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέχρι το τέλος της προγραμματισμένης διάρκειας έγχυσης, για να

αφαιρεθεί ο νεκρός όγκος στην απαγωγή έγχυσης (περίπου 2 ml) υπό αμετάβλητες συνθήκες. Το υπόλοιπο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μπορεί να απορριφθεί.

- Ο καθετήρας διατηρείται κλειστός μέχρι την επόμενη έγχυση..
- Την ημέρα της τελευταίας έγχυσης εκτελείται παροχέτευση του ασκίτη μέχρι διακοπής της αυθόρμητης ροής. Στη συνέχεια, ο καθετήρας μπορεί να αφαιρεθεί.

Σχήμα 3 Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος έγχυσης



- 1 250 ml Χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Διάλυμα Remonab για ενδοπεριτοναϊκή έγχυση
- 3 Σωλήνωση έγχυσης (εσωτερικής διαμέτρου 1 mm, μήκους 150 cm)
- 4 Βαλβίδα έγχυσης
- 5 Απαγωγή έγχυσης
- 6 Καθετήρας

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/512/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απριλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Δεκέμβριος 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remonab 50 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 μικρογραμμάρια catumaxomab* σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε 0,1 mg/ml.

*μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 υβριδίου αρουραίου-ποντικού, παραγόμενο σε κυτταρική σειρά υβριδίου-υβριδώματος αρουραίου-ποντικού

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Remonab ενδείκνυται για την ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία του κακοήθους ασκίτη σε ενήλικες με EpCAM-positive καρκινώματα, στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμη τυπική θεραπεία ή αυτή δεν είναι πλέον εφικτή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Remonab πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Πριν από την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση, συνιστάται προκαταρκτική αγωγή με αναλγητικά / αντιτυρετικά / μη στεροειδή αντιφλογιστικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Το δοσολογικό πρόγραμμα του Remonab περιλαμβάνει τις ακόλουθες τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις:

1 ^η δόση	10 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 0
2 ^η δόση	20 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 3
3 ^η δόση	50 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 7
4 ^η δόση	150 μικρογραμμάρια κατά την ημέρα 10

Το Remonab πρέπει να χορηγείται ως ενδοπεριτοναϊκή έγχυση σταθερού ρυθμού με διάρκεια έγχυσης τουλάχιστον 3 ωρών. Στις κλινικές μελέτες διερευνήθηκαν διάρκειες έγχυσης 3 ωρών και 6 ωρών. Για την πρώτη από τις τέσσερις δόσεις μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διάρκειας έγχυσης 6 ωρών, ανάλογα με την κατάσταση υγείας του ασθενούς.

Μεταξύ των ημερών των εγχύσεων πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον δύο ημερολογιακών ημερών χωρίς έγχυση. Το διάστημα μεταξύ των ημερών έγχυσης μπορεί να παραταθεί σε περίπτωση εμφάνισης σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 20 ημέρες.

Παρακολούθηση

Συνιστάται επαρκής παρακολούθηση του ασθενούς μετά το τέλος της έγχυσης του Remonab. Στη βασική μελέτη, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 24 ώρες μετά από κάθε έγχυση.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο ή/και με μεταστάσεις σε περισσότερο από το 70% του ήπατος, ή/και με θρόμβωση/απόφραξη της πυλαίας φλέβας, δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Remonab στον παιδιατρικό πληθυσμό για τη δεδομένη ένδειξη.

Τρόπος χορήγησης

Το Remonab πρέπει να χορηγείται ως **ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μόνο**.

Το Remonab **δεν πρέπει** να χορηγείται μέσω ενδοπεριτοναϊκού βλωμού ή άλλης οδού χορήγησης.

Για πληροφορίες σχετικά με το σύστημα έγχυσης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί, βλ. παράγραφο 4.4.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Πριν από τη χορήγηση, το πυκνό διάλυμα Remonab για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το αραιωμένο διάλυμα Remonab χορηγείται στη συνέχεια ενδοπεριτοναϊκά ως έγχυση σταθερού ρυθμού χρησιμοποιώντας ένα αποτελεσματικό σύστημα αντλίας.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στις μυϊκές πρωτεΐνες (αρουραίου ή/και ποντικού).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Remonab **δεν πρέπει** να χορηγείται ως βλωμός ή μέσω άλλης οδού εκτός της ενδοπεριτοναϊκής.

Συμπτώματα σχετιζόμενα με την απελευθέρωση κυτοκίνης

Δεδομένου ότι η πρόσδεση του catumaxomab στα ανοσολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα προκαλεί απελευθέρωση φλεγμονογόνων και κυτταροτοξικών κυτοκινών, κλινικά συμπτώματα σχετιζόμενα με απελευθέρωση κυτοκινών, όπως πυρετός, ναυτία, έμετος και ρίγη, αναφέρθηκαν πολύ συχνά κατά τη διάρκεια και μετά από τη χορήγηση του Remonab (βλ. παράγραφο 4.8). Δύσπνοια και υπόταση/υπέρταση παρατηρούνται συχνά. Στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κακοήγη ασκίτη, πριν την έγχυση Remonab χορηγήθηκαν 1.000 mg παρακεταμόλης ενδοφλέβια ως αγωγή ρουτίνας για έλεγχο του πόνου και της πυρεξίας. Παρά τη συγκεκριμένη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, οι ασθενείς παρουσίασαν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιγράφονται παραπάνω με ένταση μέχρι το βαθμό 3, σύμφωνα με την κλίμακα Κριτηρίων Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (*National Cancer Institute*) των Η.Π.Α., έκδοση 3.0. Συνιστάται άλλη ή επιπρόσθετη τυπική

προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αναλγητικά / αντιπυρετικά / μη στεροειδή αντιφλογιστικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) το οποίο μπορεί επίσης να εμφανιστεί συχνά λόγω του μηχανισμού δράσης του catumaxomab, αναπτύσσεται, γενικά, εντός 24 ωρών μετά από μια έγχυση Remonab, εμφανίζοντας συμπτώματα όπως πυρετό, ταχυκαρδία, ταχύπνοια και λευκοκυττάρωση (βλ. παράγραφο 4.8). Η τυπική θεραπεία ή η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, π.χ. με αναλγητικά / αντιπυρετικά / μη στεροειδή αντιφλογιστικά, είναι κατάλληλες για τον περιορισμό του κινδύνου.

Κοιλιακό άλγος

Το κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε συχνά ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Αυτό το παροδικό σύμπτωμα θεωρείται μερικώς επακόλουθο της ενδοπεριτοναϊκής οδού χορήγησης.

Γενική κατάσταση και BMI

Μια καλή γενική κατάσταση εκφραζόμενη ως Δείκτης Σωματικής Μάζας (*Body Mass Index*, BMI) > 17 (που αξιολογείται μετά την παροχέτευση του ασκίτικού υγρού) και Δείκτης Karnofsky > 60, απαιτείται πριν τη θεραπεία με Remonab.

Οξείες λοιμώξεις

Παρουσία παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συγκεκριμένα σε οξείες λοιμώξεις, η χορήγηση του Remonab δεν συνιστάται.

Παροχέτευση του ασκίτη

Η κατάλληλη ιατρική διαχείριση της παροχέτευσης του ασκίτη αποτελεί προϋπόθεση για τη θεραπεία με Remonab, ώστε να διασφαλίζεται η σταθερή λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος και των νεφρών. Αυτή πρέπει τουλάχιστον να περιλαμβάνει την παροχέτευση του ασκίτη μέχρι την διακοπή της αυθόρμητης ροής ή την ανακούφιση των συμπτωμάτων και, εάν ενδείκνυται, υποστηρικτική θεραπεία υποκατάστασης με κρυσταλλοειδή ή/και κολλοειδή.

Ασθενείς με αιμοδυναμική ανεπάρκεια, οίδημα ή υποπρωτεϊναιμία

Ο όγκος αίματος, οι πρωτεΐνες αίματος, η αρτηριακή πίεση, ο σφυγμός και η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογούνται πριν από κάθε έγχυση του Remonab. **Καταστάσεις όπως υπογκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, υπόταση, κυκλοφορική ανεπάρκεια αντιρρόπησης και οξεία νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από κάθε έγχυση με Remonab.**

Ηπατική δυσλειτουργία ή θρόμβωση/απόφραξη της πυλαίας φλέβας

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο ή/και με μεταστάσεις σε περισσότερο από το 70% του ήπατος ή/και θρόμβωση/απόφραξη της πυλαίας φλέβας, δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βαθμού σοβαρότερου από μέτριο δεν έχουν μελετηθεί. Η θεραπεία των ασθενών αυτών με Remonab πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από ολοκληρωμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση catumaxomab σε έγκυο γυναίκα.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Remonab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η catumaxomab / οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του catumaxomab στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Remonab έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση, να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων αυτών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις προέρχονται από μια ολοκληρωμένη ανάλυση της ασφάλειας που περιλαμβάνει 12 κλινικές μελέτες. 728 ασθενείς έλαβαν catumaxomab ενδοπεριτοναϊκά, 293 ασθενείς ως έγχυση 6 ωρών - και 435 ασθενείς ως έγχυση 3 ωρών.

Το γενικό προφίλ ασφαλείας του Remonab χαρακτηρίζεται από συμπτώματα σχετιζόμενα με την απελευθέρωση κυτοκινών και γαστρεντερικές αντιδράσεις. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την απελευθέρωση κυτοκινών: SIRS, ένας δυνητικά απειλητικός για τη ζωή συνδυασμός ταχυκαρδίας, πυρετού και/ή δύσπνοιας, μπορεί να εκδηλωθεί εντός 24 ωρών μετά από μία έγχυση catumaxomab και υποχωρεί με συμπτωματική θεραπεία. Άλλες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την απελευθέρωση κυτοκινών, όπως πυρετός, ρίγη, ναυτία και έμετος, αναφέρονται πολύ συχνά σε ένταση κατά CTCAE βαθμού 1 και 2 (Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Η.Π.Α., έκδοση 4.0). Αυτά τα συμπτώματα αντικατοπτρίζουν το μηχανισμό δράσης του catumaxomab και είναι γενικά πλήρως αναστρέψιμα. Γαστρεντερικές αντιδράσεις, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια είναι πολύ συχνές και εμφανίζονται κυρίως με ένταση κατά CTCAE βαθμού 1 ή 2, αλλά παρατηρήθηκαν επίσης σε υψηλότερους βαθμούς, και ανταποκρίνονται σε επαρκή συμπτωματική θεραπεία.

Το προφίλ ασφαλείας του catumaxomab είναι γενικά συγκρίσιμο μεταξύ των διαρκειών έγχυσης 3 ωρών και 6 ωρών ως προς τη φύση, της συχνότητας και τη βαρύτητα. Κατά τη χορήγηση διάρκειας 3 ωρών παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του ρίγους και της υπότασης (βαθμοί 1 / 2), της διάρροιας (όλοι οι βαθμοί) και της κόπωσης (βαθμοί 1 / 2).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1, παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομημένες κατά οργανικό σύστημα. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το catumaxomab

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	Λοίμωξη.
Όχι συχνές	Σκληρό ερύθημα (erythaema induratum)*, λοίμωξη οφειλόμενη σε συσκευή*.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Αναιμία*, λεμφοπενία, λευκοκυττάρωση, ουδετεροφιλία.
Όχι συχνές	Θρομβοπενία*, διαταραχή της πήξης*.
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών*, υπερευαισθησία*.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη* / ανορεξία, αφυδάτωση*, υποκαλαιμία, υπολευκωματιναιμία, υπονατρία*, υποασβεστιαμία*, υποπρωτεϊναιμία.
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Άγχος, αϋπνία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη.
Όχι συχνές	Σπασμοί*.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές	Ήλιγγος.
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Ταχυκαρδία*, συμπεριλ. φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας..
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Υπόταση*, υπέρταση*, ερυθρίαση.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια*, υπεζωκοτική συλλογή*, βήχας.
Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή*, υποξία*.
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος*, ναυτία*, έμετος*, διάρροια*.
Συχνές	Δυσκοιλιότητα*, δυσπενία*, διάταση της κοιλίας, ατελής ειλεός*, μετεωρισμός, γαστρική διαταραχή, ειλεός*, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία.
Όχι συχνές	Γαστρεντερική αιμορραγία*, εντερική απόφραξη*.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Χολαγγειίτιδα*, υπερχολερυθριναιμία.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα*, ερύθημα*, υπεριδρωσία, κνησμός.
Όχι συχνές	Δερματική αντίδραση*, αλλεργική δερματίτιδα*.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Πρωτεϊνουρία.
Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια*.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία*, κόπωση*, ρίγη*.
Συχνές	Άλγος, εξασθένιση*, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης*, οίδημα συμπεριλ. περιφερικού οιδήματος*, γενική επιδείνωση της φυσικής υγείας*, θωρακικό άλγος, γριππώδης συνδρομή, κακουχία*, ερύθημα της θέσης του καθετήρα.
Όχι συχνές	Εξαγγείωση*, φλεγμονή της θέσης εφαρμογής*.

* αναφέρθηκαν επίσης ως σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

υπογραμμισμένες: βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Εφαρμόζονται οι ακόλουθοι ορισμοί των κριτηρίων CTCAE του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των Η.Π.Α. (έκδοση 4.0):

CTCAE βαθμός 1 = ήπιες, CTCAE βαθμός 2 = μέτριες, CTCAE βαθμός 3 = σοβαρές, CTCAE βαθμός 4 = απειλητικές για τη ζωή

Συμπτώματα σχετιζόμενα με την απελευθέρωση κυτοκίνης με υψηλότερη ένταση

Στο 5,1% των ασθενών, η πυρεξία έφθασε σε ένταση κατά CTCAE βαθμού 3, όπως συνέβη και με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (1,0%), ρίγη (0,8%), ναυτία (3,4%), έμετο (4,4%), δύσπνοια (1,6%) και υπόταση/υπέρταση (2,1% / 0,8%). Σε έναν ασθενή (0,1%) αναφέρθηκε δύσπνοια και σε 3 ασθενείς (0,4%) υπόταση σε ένταση κατά CTCAE βαθμού 4. Τα συμπτώματα του πόνου και της πυρεξίας μπορούν να βελτιωθούν ή ν'α αποφευχθούν μέσω προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.).

Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Απάντησης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)

Στο 3,8% των ασθενών, παρατηρήθηκαν συμπτώματα SIRS εντός 24 ωρών από την έγχυση του catumaxomab. Σε τρεις ασθενείς (0,4%) παρατηρήθηκε ένταση κατά CTCAE βαθμού 4. Αυτές οι αντιδράσεις αντιμετωπίστηκαν με συμπτωματική θεραπεία.

Κοιλιακό άλγος

Στο 43,7% των ασθενών, αναφέρθηκε το κοιλιακό άλγος ως ανεπιθύμητη αντίδραση, η οποία έφθασε σε σοβαρότητα το βαθμό 3 στο 8,2% των ασθενών, αλλά αντιμετωπίστηκε με συμπτωματική θεραπεία.

Ηπατικά ένζυμα

Παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε συχνά μετά τη χορήγηση του Remonab. Γενικά, οι μεταβολές στις εργαστηριακές παραμέτρους δεν ήταν κλινικά σημαντικές και ως επί το πλείστον επέστρεψαν στις αρχικές τιμές μετά το τέλος της θεραπείας. Μόνο σε περίπτωση κλινικά σημαντικής ή εμμένουσας αύξησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω διαγνωστικών εξετάσεων ή θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση catumaxomab από τη συνιστώμενη παρουσίασαν σοβαρότερες (βαθμού 3) ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC09

Μηχανισμός δράσης

Το catumaxomab είναι ένα τριδραστικό μονοκλωνικό αντισώμα υβριδίου αρουραίου-ποντικού το οποίο στρέφεται ειδικά έναντι του μορίου προσκόλλησης των επιθηλιακών κυττάρων (EpCAM) και του αντιγόνου CD3.

Το αντιγόνο EpCAM υπερεκφράζεται στα περισσότερα καρκινώματα (Πίνακας 2). Το CD3 εκφράζεται σε ώριμα T-κύτταρα ως στοιχείο του υποδοχέα των T-κυττάρων. Ένα τρίτο λειτουργικό

σημείο πρόσδεσης στην Fc-περιοχή του catumaxomab επιτρέπει την αλληλεπίδραση με συνοδά ανοσοκύτταρα μέσω των υποδοχέων Fcγ.

Λόγω των ιδιοτήτων πρόσδεσης του catumaxomab, νεοπλασματικά κύτταρα, T-κύτταρα και συνοδά ανοσοκύτταρα έρχονται σε άμεση γειτνίαση μεταξύ τους. Ως συνέπεια, επάγεται μια συντονισμένη ανοσοαντίδραση έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία περιλαμβάνει διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως ενεργοποίηση T-κυττάρων, κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα με τη μεσολάβηση κυττάρων (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) και φαγοκυττάρωση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων.

Πίνακας 2 Έκφραση του EpCAM στις σημαντικότερες μορφές καρκίνου που προκαλούν ασκίτη

	Δεδομένα βιβλιογραφίας		Αναδρομικά δεδομένα από τη μελέτη IP-CAT-AC-03
Μορφή καρκίνου	Ποσοστό όγκων που εκφράζουν EpCAM	Ποσοστό EpCAM θετικών συλλογών	Ποσοστό EpCAM θετικών συλλογών
Ωοθηκών	90-92	79-100	98
Στομάχου	96	75-100	100
Παχέος εντέρου	100	87-100	100
Παγκρέατος	98	83-100	80
Μαστού	45*-81	71-100	86
Ενδομητρίου	94	100	100

*= λοβιακό καρκίνωμα του μαστού

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντινεοπλασματική δράση του catumaxomab έχει καταδειχθεί *in vitro* και *in vivo*. Η αποτελεσματική φόνευση με μεσολάβηση του catumaxomab των νεοπλασματικών κυττάρων *in vitro* παρατηρήθηκε για στοχευόμενα κύτταρα με χαμηλή και υψηλή έκφραση του αντιγόνου EpCAM, ανεξάρτητα από τον τύπο του πρωτογενούς όγκου. Η αντινεοπλασματική δράση του catumaxomab *in vivo* επιβεβαιώθηκε σε ένα μοντέλο καρκινώματος των ωοθηκών σε ανοσοκατασταλμένους ποντικούς, όπου η ανάπτυξη όγκων καθυστέρησε με ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με catumaxomab και ανθρώπινα περιφερικά μονοπύρηνια αιμοσφαίρια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του catumaxomab καταδείχθηκε σε δύο κλινικές μελέτες φάσης III. Ασθενείς μη Καυκάσιας προέλευσης δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις κλινικές μελέτες.

IP-REM-AC-01

Μια βασική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή δύο σκελών, γνωστοποιημένου φαρμάκου, φάσης II/III, σε 258 ασθενείς με συμπτωματικό κακοήγη ασκίτη λόγω EpCAM-θετικών καρκινωμάτων, από τους οποίους 170 τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με catumaxomab. Αυτή η μελέτη σύγκρινε την παρακέντηση σε συνδυασμό με catumaxomab έναντι απλής παρακέντησης (μάρτυρας).

Το catumaxomab χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε διαθέσιμη τυπική θεραπεία ή αυτή δεν ήταν πλέον εφικτή, και οι οποίοι είχαν δείκτη γενικής κατάστασης Karnofsky τουλάχιστον 60. Το catumaxomab χορηγήθηκε ως τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις με αυξανόμενες δόσεις των 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμαρίων κατά την ημέρα 0, 3, 7 και 10, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Στη βασική μελέτη IP-REM-AC-01, 98,1% των ασθενών νοσηλεύθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 11 ημερών.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση, το οποίο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο που καθορίζεται ως ο χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη ή το θάνατο, όποιο συνέβη πρώτο. Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα αποτελέσματα για την ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και τον χρόνο μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη, όσον αφορά τις μέσες τιμές και

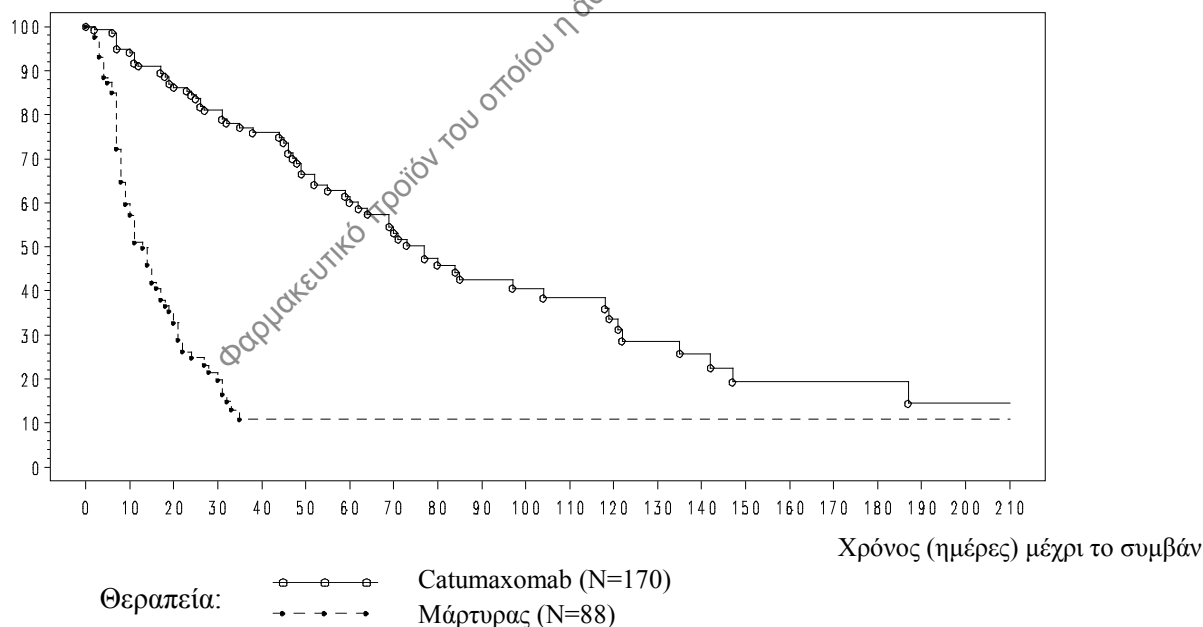
τους λόγους κινδύνου. Εκτιμήσεις κατά Kaplan Meier για το χρόνο μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη δίνονται στο Σχήμα 1.

Πίνακας 3 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη) της μελέτης IP-REM-AC-01

Μεταβλητή	Παρακέντηση + catumaxomab (N=170)	Παρακέντηση (μάρτυρας) (N=88)
Ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση		
Μέση ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση (ημέρες)	44	11
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[31 - 49]	[9 - 16]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (HR)	0,310	
95% CI για HR	[0,228 - 0,423]	
Χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη		
Μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη (ημέρες)	77	13
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[62 - 104]	[9 - 17]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (HR)	0,169	
95% CI για HR	[0,114 - 0,251]	

Σχήμα 1 Εκτιμήσεις κατά Kaplan Meier του χρόνου μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη της μελέτης IP-REM-AC-01

Εκτιμώμενη πιθανότητα για ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση (%)



N: αριθμός των ασθενών σε μια ομάδα θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με παρακέντηση και catumaxomab σε ασθενείς με κακοήγη ασκίτη λόγω EpCAM-θετικών καρκινωμάτων, ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από εκείνη με παρακέντηση μόνο, όσον αφορά την ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και τον χρόνο μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη.

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν περαιτέρω μέχρι το τέλος της ζωής τους για την αξιολόγηση της συνολικής επιβίωσης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4 Συνολική επιβίωση της μελέτης IP-REM-AC-01 στη φάση μετά τη μελέτη

	Παρακέντηση + catumaxomab (N=170)	Παρακέντηση (μάρτυρας) (N=88)
Λόγος κινδύνου (HR)	0,798	
95% CI για HR	[0,606 - 1,051]	
Ποσοστό επιβίωσης 6 μηνών	27,5%	17,1%
Ποσοστό επιβίωσης 1 έτους	11,4%	2,6%
Διάμεση συνολική επιβίωση (ημέρες)	72	71
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[61 - 98]	[54 - 89]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,1064	

Συνολικά 45 από 88 (51%) ασθενείς από το σκέλος μαρτύρων άλλαξαν σκέλος, για να υποβληθούν σε ενεργή θεραπεία με catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Αυτή η επιβεβαιωτική τυχαιοποιημένη μελέτη δύο σκελών, γνωστοποιημένου φαρμάκου, φάσης IIIb, σε 219 ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο με συμπτωματικό κακόηθι ασκίτη που απαιτούσαν θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη διερεύνησε τη θεραπεία με catumaxomab συν προκαταρκτική αγωγή με 25 mg πρεδνιζολόνης έναντι μόνο catumaxomab. Το catumaxomab χορηγήθηκε ως τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις σταθερού ρυθμού διάρκειας 3 ωρών σε δόσεις των 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμαρίων κατά την ημέρα 0, 3, 7 και 10, αντίστοιχα, και στις δύο ομάδες. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν συγκρίσιμος με τη βασική μελέτη.

Για να αξιολογηθεί η επίδραση της προκαταρκτικής αγωγής με πρεδνιζολόνη στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, διερευνήθηκε το κύριο τελικό σημείο ασφάλειας “σύνθετη βαθμολογία ασφάλειας” και το συν-κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας “ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση”.

Η σύνθετη βαθμολογία ασφάλειας αξιολόγησε τη συχνότητα και σοβαρότητα των κύριων γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών πυρεξία, ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος και στις δύο ομάδες θεραπείας. Η χορήγηση πρεδνιζολόνης ως προκαταρκτική αγωγή δεν είχε ως αποτέλεσμα μείωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας, ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση, ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο που καθορίστηκε ως ο χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη ή το θάνατο, όποιο συνέβη πρώτο (πανομοιότυπο με τη βασική μελέτη).

Πίνακας 5 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση και χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη) της μελέτης IP-CAT-AC-03

Μεταβλητή	Catumaxomab + πρεδνιζολόνη (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Ενοποιημένος πληθυσμός (N=219)
Ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση			
Διάμεση ελεύθερη παρακέντησης επιβίωση (ημέρες)	30	37	35
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[23 - 67]	[24 - 61]	[26 - 59]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,402		
Λόγος κινδύνου (HR) (catumaxomab έναντι catumaxomab + πρεδνιζολόνη)	1,130		
95% CI για HR	[0,845 - 1,511]		
Χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη			
Διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη ανάγκη για θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη (ημέρες)	78	102	97
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[30 - 223]	[69 - 159]	[67 - 155]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,599		
Λόγος κινδύνου (HR) (catumaxomab έναντι catumaxomab + πρεδνιζολόνη)	0,901		
95% CI για HR	[0,608 - 1,335]		

Ως δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε η συνολική επιβίωση (Πίνακας 6).

Πίνακας 6 Συνολική επιβίωση της μελέτης IP-CAT-AC-03 στη φάση μετά τη μελέτη

	Catumaxomab + πρεδνιζολόνη (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Ενοποιημένος πληθυσμός (N=219)
Διάμεση συνολική επιβίωση (ημέρες)	124	86	103
95% CI για μέση τιμή (ημέρες)	[97,0 - 169,0]	[72,0 - 126,0]	[82 - 133]
Τιμή p (δοκιμασία log-rank)	0,186		
Λόγος κινδύνου (HR) (catumaxomab έναντι catumaxomab + πρεδνιζολόνη)	1,221		
95% CI για HR	[0,907 - 1,645]		

Ανοσογονικότητα

Η επαγωγή ανθρώπινων αντι-μυϊκών (ποντικού ή/και αρουραίου) αντισωμάτων (HAMAs/HARAs) είναι μια ενδογενής δράση των μυϊκών μονοκλωνικών αντισωμάτων. Τα τρέχοντα δεδομένα για το catumaxomab από τη βασική μελέτη δείχνουν ότι μόνο το 5,6% των ασθενών (7/124 ασθενείς) ήταν HAMA-θετικοί πριν από την 4^η έγχυση. Τα HAMAs ήταν παρόντα στο 94% των ασθενών ένα μήνα μετά την τελευταία έγχυση του catumaxomab. Δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ασθενείς που ανέπτυξαν HAMAs 8 ημέρες μετά τη θεραπεία με catumaxomab παρουσίασαν καλύτερη κλινική έκβαση, όπως μετρήθηκε από την επιβίωση χωρίς παρακέντηση, το χρόνο μέχρι την επόμενη παρακέντηση και τη συνολική επιβίωση, σε σύγκριση με τους HAMA-αρνητικούς ασθενείς.

Σε μια μελέτη σκοπιμότητας που αξιολόγησε ένα δεύτερο κύκλο ενδοπεριτοναϊκών εγχύσεων με 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμάρια catumaxomab σε 8 ασθενείς με κακοήγη ασκίτη λόγω καρκινώματος (IP-CAT-AC-04), ADA ήταν ανιχνεύσιμη σε όλα τα διαθέσιμα δείγματα ασκίτη και πλάσματος κατά τη διαλογή. Οι ασθενείς παρέμειναν ADA-θετικοί κατά τη διάρκεια της φάσης θεραπείας και της παρακολούθησης. Παρά τις προϋπάρχουσες τιμές ADA, όλοι οι ασθενείς έλαβαν και τις 4 εγχύσεις catumaxomab. Ο διάμεσος χρόνος ελεύθερης παρακέντησης επιβίωσης ήταν 47,5 ημέρες, ο διάμεσος

χρόνος μέχρι την πρώτη θεραπευτική παρακέντηση 60,0 ημέρες και η διάμεση συνολική επιβίωση 406,5 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα σχετιζόμενα με τον τρόπο δράσης του catumaxomab με ένα προφίλ ασφαλείας συγκρίσιμο με τη φύση του πρώτου κύκλου ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του catumaxomab κατά τη διάρκεια και μετά από τις τέσσερις ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις των 10, 20, 50 και 150 μικρογραμμάτων catumaxomab, μελετήθηκαν σε 13 ασθενείς με συμπτωματικό κακοήγη ασκίτη λόγω EpCAM-θετικών καρκινωμάτων.

Η διακύμανση μεταξύ των ασθενών ήταν μεγάλη. Ο γεωμετρικός μέσος C_{max} πλάσματος ήταν περίπου 0,5 ng/ml (εύρος από 0 έως 2,3), και ο γεωμετρικός μέσος AUC πλάσματος ήταν περίπου 1,7 ημέρες*ng/ml (εύρος < LLOQ (κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης) έως 13,5). Η φαινόμενη ημίσεια ζωή τερματικής απέκκρισης γεωμετρικού μέσου ($t_{1/2}$) πλάσματος ήταν περίπου 2,5 ημέρες (εύρος από 0,7 έως 17).

Το catumaxomab ήταν ανιχνεύσιμο στο ασκίτικό υγρό και στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις παρουσίασαν αύξηση με τον αριθμό των εγχύσεων και τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στους περισσότερους ασθενείς. Τα επίπεδα πλάσματος παρουσίασαν τάση μείωσης μετά την επίτευξη ενός μέγιστου μετά από κάθε δόση.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Δεν έχουν διεξαχθεί ανάλογες μελέτες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση του catumaxomab σε μοντέλα με ζώα δεν έδωσε σημεία μη φυσιολογικής ή σχετιζόμενης με το φάρμακο οξείας τοξικότητας ή ενδείξεις τοπικής δυσανεξίας στο σημείο της ένεσης/έγχυσης. Εντούτοις, αυτά τα ευρήματα είναι περιορισμένης αξίας λόγω της υψηλής ειδικότητας του catumaxomab ως προς το είδος.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και αναπτυξιακής τοξικότητας δεν έχουν διεξαχθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την αραιώση

Το παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 48 ώρες σε θερμοκρασία από 2 έως 8°C και για 24 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I, σιλικονοποιημένο) με πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουταδίου) και σύστημα luer lock (σιλικονοποιημένο πολυπροπυλένιο και πολυανθρακικό) με πώμα άκρου (ελαστικό στυρενίου-βουταδιενίου) με σωληνίσκο, μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση.

Απαιτούμενα υλικά και εξοπλισμός

Τα ακόλουθα είδη πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αραίωση και χορήγηση του Remonab, δεδομένου ότι το Remonab είναι συμβατό μόνο με:

- σύριγγες των 50 ml από πολυπροπυλένιο
- σωληνώσεις έκχυσης από πολυαιθυλένιο με εσωτερική διάμετρο 1 mm και μήκος 150 cm
- βαλβίδες έγχυσης / συνδέσεις "Y" από πολυανθρακικό
- καθετήρες από πολυουρεθάνη, με ή χωρίς επικάλυψη από σιλικόνη

Επιπλέον απαιτούνται τα ακόλουθα:

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
- Αντλία έκχυσης ακριβείας

Οδηγίες για την αραίωση πριν από τη χορήγηση

Το Remonab πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης χρησιμοποιώντας την κατάλληλη ασηπτική τεχνική. Η εξωτερική επιφάνεια της προγεμισμένης σύριγγας δεν είναι αποστειρωμένη.

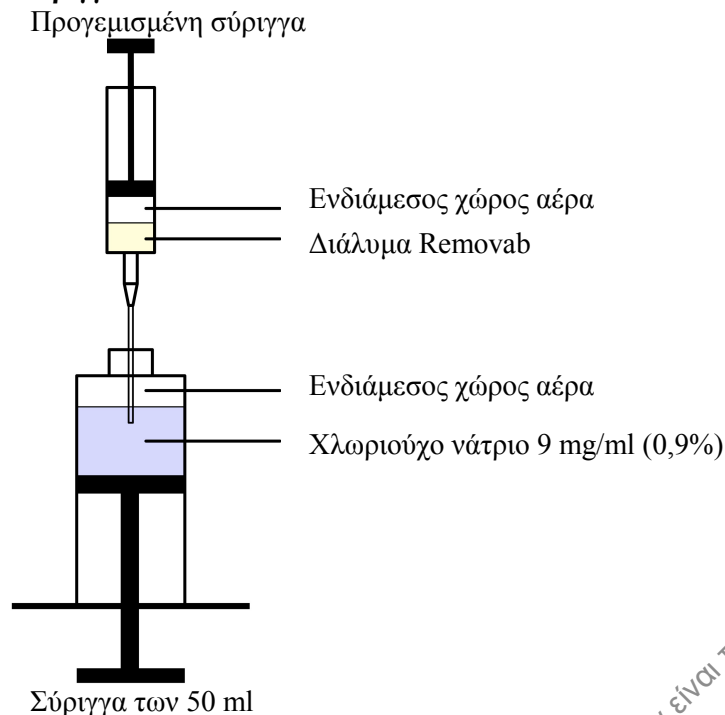
- Ανάλογα με τη δόση, η κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) αντλείται με μια σύριγγα των 50 ml (Πίνακας 7).
- Ένας επιπλέον ενδιάμεσος χώρος αέρα τουλάχιστον 3 ml συμπεριλαμβάνεται στη σύριγγα των 50 ml.
- Το πώμα άκρου από την προγεμισμένη σύριγγα Remonab αφαιρείται με το άκρο της σύριγγας να έχει κατεύθυνση προς τα επάνω.
- Ο σωληνίσκος που εσωκλείεται, συνδέεται στην προγεμισμένη σύριγγα Remonab. Για κάθε σύριγγα, χρησιμοποιείται ένας νέος σωληνίσκος.
- Ο σωληνίσκος της προγεμισμένης σύριγγας εισάγεται διαμέσου του ανοίγματος της σύριγγας 50ml έτσι ώστε ο σωληνίσκος να εμβυθίζεται στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (Σχήμα 2).

- Όλο το περιεχόμενο της σύριγγας (πυκνό διάλυμα Remonab συν ενδιάμεσος χώρος αέρα) ενίεται από την προγεμισμένη σύριγγα απευθείας στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Το έμβολο ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ να τραβηχτεί προς τα πίσω για να ξεπλυθεί η προγεμισμένη σύριγγα, έτσι ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη μόλυνση και να διασφαλιστεί ότι ενίεται ο σωστός όγκος.
- Η σύριγγα των 50 ml κλείνει με το πώμα και αναδεύεται απαλά για να αναμιχθεί το διάλυμα. Τυχόν φυσαλλίδες αέρα από τη σύριγγα των 50 ml αφαιρούνται.
- Το αφαιρούμενο αυτοκόλλητο στην εσωτερική πλευρά του χάρτινου κουτιού του Remonab με την αναγραφή «Αραιωμένο Remonab. Μόνο ενδοπεριτοναϊκή χρήση.» πρέπει να επικολληθεί στη σύριγγα των 50 ml που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Remonab για ενδοπεριτοναϊκή έγχυση. Πρόκειται για μέτρο προφύλαξης, προκειμένου να διασφαλιστεί πως το Remonab θα εγχυθεί μόνο μέσω της ενδοπεριτοναϊκής οδού χορήγησης..
- Η σύριγγα των 50 ml εισάγεται στην αντλία έγχυσης.

Πίνακας 7 Παρασκευή του διαλύματος Remonab για ενδοπεριτοναϊκή έγχυση

Αριθμός έγχυσης / Δόση	Αριθμός προγεμισμένης σύριγγας(ων) Remonab		Συνολικός όγκος πυκνού διαλύματος Remonab για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	Τελικός όγκος για χορήγηση
	προγεμισμένη σύριγγα 10 μικρογραμμάρων	προγεμισμένη σύριγγα 50 μικρογραμμάρων			
1 ^η έγχυση 10 μικρο-γραμμάρια	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 ^η έγχυση 20 μικρο-γραμμάρια	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 ^η έγχυση 50 μικρο-γραμμάρια		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 ^η έγχυση 150 μικρο-γραμμάρια		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Σχήμα 2 Απεικόνιση της μεταφοράς του Remonab από την προγεμισμένη σύριγγα στη σύριγγα των 50 ml



Τρόπος χορήγησης

Ο καθετήρας ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης πρέπει να τοποθετείται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, από γιατρό έμπειρο σε διαδικασίες ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης. Ο καθετήρας χρησιμοποιείται για την παροχέτευση του ασκίτη και την έγχυση του αραιωμένου Remonab και του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Ο καθετήρας συνιστάται να παραμένει στην κοιλιακή κοιλότητα καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Η αφαίρεσή του μπορεί να γίνει την ημέρα της τελευταίας έγχυσης.

Πριν από κάθε χορήγηση Remonab, το ασκитικό υγρό πρέπει να παροχετεύεται τουλάχιστον μέχρι τη διακοπή της αυθόρμητης ροής ή την ανακούφιση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4). Στη συνέχεια, πριν από κάθε χορήγηση Remonab, γίνεται έγχυση 500 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την ενίσχυση της κατανομής του αντισώματος στην κοιλιακή κοιλότητα.

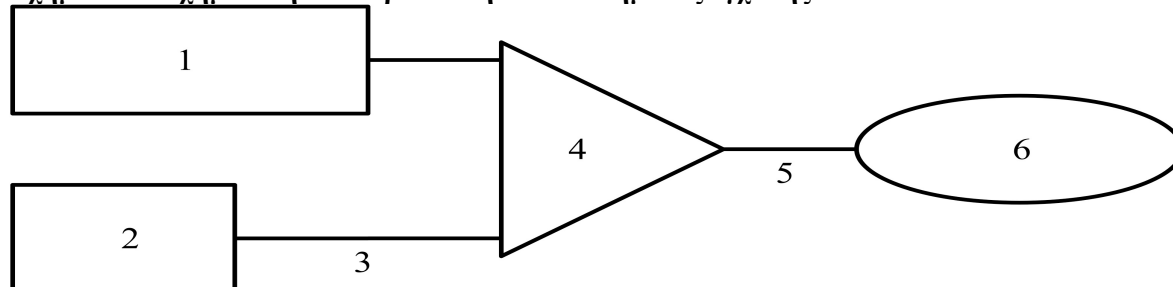
Το Remonab πρέπει να χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά με διάρκεια έγχυσης τουλάχιστον 3 ωρών μέσω ενός συστήματος αντλίας συνεχούς έγχυσης, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Η σύριγγα των 50 ml που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Remonab προς έγχυση τοποθετείται στην αντλία ακριβείας.
- Ο συνδεόμενος εξοπλισμός σωλήνωσης έκχυσης της αντλίας ακριβείας προγεμίζεται με το διάλυμα Remonab προς έγχυση. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί σωλήνωση έκχυσης εσωτερικής διαμέτρου 1 mm και μήκους 150 cm.
- Η σωλήνωση έκχυσης συνδέεται στη σύνδεση "Y".
- Παράλληλα με κάθε εφαρμογή Remonab, 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) εγχέονται μέσω μιας βαλβίδας έγχυσης / σύνδεσης "Y" στην απαγωγή έκχυσης του καθετήρα.
- Η ταχύτητα της αντλίας ρυθμίζεται σύμφωνα με τον προς χορήγηση όγκο και την προγραμματισμένη διάρκεια έγχυσης.
- Όταν η σύριγγα των 50 ml που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση Remonab αδειάσει, αντικαθίσταται με μια σύριγγα των 50 ml που περιέχει 20 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μέχρι το τέλος της προγραμματισμένης διάρκειας έγχυσης, για να

αφαιρεθεί ο νεκρός όγκος στην απαγωγή έγχυσης (περίπου 2 ml) υπό αμετάβλητες συνθήκες. Το υπόλοιπο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μπορεί να απορριφθεί.

- Ο καθετήρας διατηρείται κλειστός μέχρι την επόμενη έγχυση..
- Την ημέρα της τελευταίας έγχυσης εκτελείται παροχέτευση του ασκίτη μέχρι διακοπής της αυθόρμητης ροής. Στη συνέχεια, ο καθετήρας μπορεί να αφαιρεθεί.

Σχήμα 3 Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος έγχυσης



- 1 250 ml Χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%)
2 Διάλυμα Remonab για ενδοπεριτοναϊκή έγχυση
3 Σωλήνωση έγχυσης (εσωτερικής διαμέτρου 1 mm, μήκους 150 cm)
4 Βαλβίδα έγχυσης
5 Απαγωγή έγχυσης
6 Καθετήρας

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/512/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απριλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Δεκέμβριος 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Trion Pharma GmbH
Frankfurter Ring 193a
DE-80807 Munich
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί: Remonab 10 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remonab 10 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
catumaxomab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 μικρογραμμάρια catumaxomab σε 0,1 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε 0,1 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 προγεμισμένη σύριγγα.
1 αποστειρωμένος σωληνίσκος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Ενδοπεριτοναϊκή χρήση μόνο, μετά την αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/512/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister: Removab 10 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Removab 10 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
catumaxomab

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neovii Biotech GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1 προγεμισμένη σύριγγα.

Ενδοπεριτοναϊκή χρήση μόνο, μετά την αραίωση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Προγεμισμένη σύριγγα: Remonab 10 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Remonab 10 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
catumaxomab
Ενδοπεριτοναϊκή χρήση μόνο, μετά την αραιώση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Neovii Biotech GmbH

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί: Remonab 50 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remonab 50 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
catumaxomab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 μικρογραμμάρια catumaxomab σε 0,5 ml διαλύματος, που αντιστοιχεί σε 0,1 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 προγεμισμένη σύριγγα.
1 αποστειρωμένος σωληνίσκος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Ενδοπεριτοναϊκή χρήση μόνο, μετά την αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/512/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister: Removab 50 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Removab 50 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
catumaxomab

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Neovii Biotech GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1 προγεμισμένη σύριγγα.

Ενδοπεριτοναϊκή χρήση μόνο, μετά την αραίωση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Προγεμισμένη σύριγγα: Remonab 50 μικρογραμμάρια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Remonab 50 μικρογραμμάρια πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
catumaxomab
Ενδοπεριτοναϊκή χρήση μόνο, μετά την αραιώση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Neovii Biotech GmbH

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΦΑΙΡΟΥΜΕΝΟ ΑΥΤΟΚΟΛΛΗΤΟ ΠΟΥ ΘΑ
ΕΠΙΚΟΛΛΗΘΕΙ ΣΤΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΤΩΝ 50ml ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΟ ΑΡΑΙΩΜΕΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ
REMONAB ΓΙΑ ΕΓΧΥΣΗ**

(Μέρος της Εξωτερικής Συσκευασίας)

Αραιωμένο Remonab.

Μόνο ενδοπεριτοναϊκή χρήση.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Removab 10 μικρογραμμάρια, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Catumaxomab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Removab και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Removab
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Removab
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Removab
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Removab και ποια είναι η χρήση του

Το Removab περιέχει τη δραστική ουσία catumaxomab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Αναγνωρίζει μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και στρατολογεί ανοσολογικά κύτταρα για να τα καταστρέψουν.

Το Removab χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του κακοήθους ασκίτη, όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη τυπική θεραπεία ή αυτή δεν είναι πλέον εφικτή. Ο κακοήθης ασκίτης είναι συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα (περιτοναϊκή κοιλότητα) η οποία προκαλείται από ορισμένους τύπους καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Removab

Μην χρησιμοποιήσετε το Removab

- σε περίπτωση αλλεργίας στο catumaxomab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στις μυϊκές πρωτεΐνες (από αρουραίο ή/και ποντικό)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Removab. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- μη παροχετευμένο υγρό στην κοιλιακή σας κοιλότητα
- κρύα χέρια και πόδια, σκοτοδίνη, δυσκολία κατά την ούρηση, αυξημένο καρδιακό ρυθμό και αδυναμία (συμπτώματα χαμηλού όγκου αίματος)
- αύξηση βάρους, αδυναμία, δύσπνοια και κατακράτηση υγρών (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων πρωτεΐνης στο αίμα σας)
- αίσθημα ζάλης και τάση λιποθυμίας (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης)
- προβλήματα με την καρδιά και την κυκλοφορία
- νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- κάποια λοίμωξη.

Προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Remonab, ο γιατρός σας θα ελέγξει:

- τον Δείκτη Σωματικής Μάζας σας (BMI), ο οποίος εξαρτάται από το ύψος και το βάρος σας
- τον Δείκτη Karnofsky, ένα μέτρο της γενικής σας κατάστασης.

Απαιτείται να έχετε BMI πάνω από 17 (μετά την παροχέτευση του ασκитικού υγρού) και Δείκτη Karnofsky πάνω από 60 για να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση και ο κοιλιακός πόνος είναι πολύ συχνά (βλ. παράγραφο 4). Θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα για τη μείωση του πυρετού, του πόνου ή της φλεγμονής που προκαλούνται από το Remonab (βλ. παράγραφο 3).

Παιδιά και έφηβοι

Το Remonab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Remonab

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Remonab εάν είστε έγκυος, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν παρουσιάσετε παρενέργειες όπως ζάλη ή ρίγη κατά τη διάρκεια της χορήγησης ή μετά από αυτήν, δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε μηχανές μέχρι οι παρενέργειες να εξαφανιστούν.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Remonab

Θα σας χορηγηθεί Remonab υπό την επίβλεψη εκπαιδευμένου γιατρού έμπειρου στη θεραπεία του καρκίνου. Μετά την έγχυση του Remonab, θα είστε υπό παρακολούθηση, κατά την κρίση του γιατρού σας.

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remonab, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα που θα μειώσουν τον πυρετό, τον πόνο ή τη φλεγμονή που προκαλείται από το Remonab.

Το Remonab χορηγείται ως 4 ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις με αυξανόμενη δόση (10, 20, 50 και 150 μικρογραμμάρια) με τουλάχιστον δύο ημερολογιακές ημέρες χωρίς έγχυση μεταξύ των εγχύσεων (για παράδειγμα θα λάβετε έγχυση την ημέρα 0, 3, 7, 10). Η έγχυση πρέπει να χορηγείται με σταθερό ρυθμό και διάρκεια τουλάχιστον 3 ωρών. Η συνολική περίοδος θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 20 ημέρες.

Ένας καθετήρας θα τοποθετηθεί στην κοιλιακή σας χώρα (ενδοπεριτοναϊκά) καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας, μέχρι την ημέρα της τελευταίας έγχυσης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του Remonab είναι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση και ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό σύστημα (στομάχι και έντερο).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση

Κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση με το Remonab, περισσότεροι από 1 στους 10 ασθενείς (πολύ συχνά) θα παρουσιάσουν πιθανώς ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες, είναι πυρετός, ρίγη, ναυτία και έμετος.

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης του ρυθμού έγχυσης του Remonab ή να σας χορηγήσει πρόσθετη θεραπεία για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων.

Ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου πολύ γρήγορου καρδιακού παλμού, πυρετού και δύσπνοιας, μπορεί να αναπτυχθεί σε έως και 4 στους 100 ασθενείς. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως εντός 24 ωρών μετά από μια έγχυση του Remonab και μπορούν να καταστούν απειλητικά για τη ζωή, αλλά μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με πρόσθετη θεραπεία.

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, επικοινωνήστε με γιατρό αμέσως, καθώς αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες απαιτούν άμεση προσοχή και αντιμετώπιση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό σύστημα

Αντιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος και διάρροια μπορούν να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς (πολύ συχνές), αλλά είναι ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες και ανταποκρίνονται καλά σε πρόσθετη θεραπεία.

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης του ρυθμού έγχυσης του Remonab ή να σας χορηγήσει πρόσθετη θεραπεία για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Κόπωση

Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Απώλεια όρεξης
- Αφυδάτωση
- Μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου και νατρίου στο αίμα
- Πολύ γρήγορος καρδιακός παλμός
- Υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Κοιλιακός πόνος συνοδευόμενος από δυσκολία ή απόφραξη αφόδευσης, δυσκοιλιότητα
- Δύσπνοια
- Συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονες, που προκαλεί θωρακικό πόνο και δύσπνοια
- Φλεγμονή των χοληφόρων πόρων
- Ερυθρότητα του δέρματος, εξάνθημα
- Πολύ γρήγορος καρδιακός παλμός, πυρετός, δύσπνοια, αίσθημα λιποθυμίας ή σκοτοδίνης
- Σύμπλεγμα αντιδράσεων λόγω της απελευθέρωσης μεσολαβητών της φλεγμονής
- Επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας και αδυναμίας
- Κατακράτηση υγρών
- Υπερευαισθησία

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Όζοι κάτω από το δέρμα στο πίσω μέρος των ποδιών, που μπορεί να μετατραπούν σε έλκη και να αφήσουν ουλές
- Φλεγμονή και πόνος ή αίσθημα καύσου και τσιμπήματος στην περιοχή γύρω από τον καθετήρα

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, προβλήματα με την πήξη του αίματος
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου, εμφανιζόμενη με έμετο που περιέχει αίμα, ή κόκκινα ή μαύρα κόπρανα
- Δερματική αντίδραση, σοβαρή αλλεργική δερματική αντίδραση (δερματίτιδα)
- Σπασμοί
- Προβλήματα των πνευμόνων συμπεριλαμβανομένου θρόμβου στους πνεύμονες
- Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
- Σοβαρά νεφρικά προβλήματα
- Εξαγγείωση (ακούσια διαρροή χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος από το σύστημα του ενδοπεριτοναϊκού καθετήρα στους περιβάλλοντες ιστούς)

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.
Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να απαιτούν ιατρική θεραπεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Πόνος
- Μείωση ή αύξηση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
- Μειωμένα επίπεδα καλίου στο αίμα
- Μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα
- Αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα
- Αίσθημα ιλίγγου
- Δυσπεψία, στομαχικά προβλήματα, αίσθημα καύσου, αέρια, τυμπανισμός, ξηροστομία
- Γριππώδη συμπτώματα
- Ζάλη ή πονοκέφαλος
- Θωρακικός πόνος
- Αυξημένη εφίδρωση
- Λοιμώξεις
- Αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών στα ούρα
- Πόνος στην πλάτη, πόνος των μυών και αρθρώσεων
- Άγχος και αϋπνία
- Κνησμώδες εξάνθημα ή κνίδωση
- Ερυθρότητα του δέρματος στην περιοχή γύρω από τον καθετήρα
- Ερυθρίαση
- Βήχας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Removab

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη "ΛΗΞΗ/EXP": Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Remonab

- Η δραστική ουσία είναι το catumaxomab (10 μικρογραμμάρια σε 0,1 ml, που αντιστοιχεί σε 0,1 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Remonab και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Remonab διατίθεται ως διαυγές και άχρωμο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα με σωληνίσκο. Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορίες σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Για πληροφορίες σχετικά με την αραίωση και τη χορήγηση του Remonab, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC) που περιλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία του Remonab 10 μικρογραμμαρίων και Remonab 50 μικρογραμμαρίων, αντίστοιχα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Removab 50 μικρογραμμάρια, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Catumaxomab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Removab και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Removab
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Removab
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Removab
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Removab και ποια είναι η χρήση του

Το Removab περιέχει τη δραστική ουσία catumaxomab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Αναγνωρίζει μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και στρατολογεί ανοσολογικά κύτταρα για να τα καταστρέψουν.

Το Removab χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του κακοήθους ασκίτη, όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη τυπική θεραπεία ή αυτή δεν είναι πλέον εφικτή. Ο κακοήθης ασκίτης είναι συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα (περιτοναϊκή κοιλότητα) η οποία προκαλείται από ορισμένους τύπους καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Removab

Μην χρησιμοποιήσετε το Removab

- σε περίπτωση αλλεργίας στο catumaxomab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στις μυϊκές πρωτεΐνες (από αρουραίο ή/και ποντικό)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Removab. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- μη παροχετευμένο υγρό στην κοιλιακή σας κοιλότητα
- κρύα χέρια και πόδια, σκοτοδίνη, δυσκολία κατά την ούρηση, αυξημένο καρδιακό ρυθμό και αδυναμία (συμπτώματα χαμηλού όγκου αίματος)
- αύξηση βάρους, αδυναμία, δύσπνοια και κατακράτηση υγρών (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων πρωτεΐνης στο αίμα σας)
- αίσθημα ζάλης και τάση λιποθυμίας (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης)
- προβλήματα με την καρδιά και την κυκλοφορία
- νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.
- κάποια λοίμωξη.

Προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Remonab, ο γιατρός σας θα ελέγξει:

- τον Δείκτη Σωματικής Μάζας σας (BMI), ο οποίος εξαρτάται από το ύψος και το βάρος σας
- τον Δείκτη Karnofsky, ένα μέτρο της γενικής σας κατάστασης.

Απαιτείται να έχετε BMI πάνω από 17 (μετά την παροχέτευση του ασκитικού υγρού) και Δείκτη Karnofsky πάνω από 60 για να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση και ο κοιλιακός πόνος είναι πολύ συχνά (βλ. παράγραφο 4). Θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα για τη μείωση του πυρετού, του πόνου ή της φλεγμονής που προκαλούνται από το Remonab (βλ. παράγραφο 3).

Παιδιά και έφηβοι

Το Remonab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Remonab

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Remonab εάν είστε έγκυος, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν παρουσιάσετε παρενέργειες όπως ζάλη ή ρίγη κατά τη διάρκεια της χορήγησης ή μετά από αυτήν, δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε μηχανές μέχρι οι παρενέργειες να εξαφανιστούν.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Remonab

Θα σας χορηγηθεί Remonab υπό την επίβλεψη εκπαιδευμένου γιατρού έμπειρου στη θεραπεία του καρκίνου. Μετά την έγχυση του Remonab, θα είστε υπό παρακολούθηση, κατά την κρίση του γιατρού σας.

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Remonab, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα που θα μειώσουν τον πυρετό, τον πόνο ή τη φλεγμονή που προκαλείται από το Remonab.

Το Remonab χορηγείται ως 4 ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις με αυξανόμενη δόση (10, 20, 50 και 150 μικρογραμμάρια) με τουλάχιστον δύο ημερολογιακές ημέρες χωρίς έγχυση μεταξύ των εγχύσεων (για παράδειγμα θα λάβετε έγχυση την ημέρα 0, 3, 7, 10). Η έγχυση πρέπει να χορηγείται με σταθερό ρυθμό και διάρκεια τουλάχιστον 3 ωρών. Η συνολική περίοδος θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 20 ημέρες.

Ένας καθετήρας θα τοποθετηθεί στην κοιλιακή σας χώρα (ενδοπεριτοναϊκά) καθ' όλη την περίοδο της θεραπείας, μέχρι την ημέρα της τελευταίας έγχυσης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του Remonab είναι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση και ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό σύστημα (στομάχι και έντερο).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση

Κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση με το Remonab, περισσότεροι από 1 στους 10 ασθενείς (πολύ συχνά) θα παρουσιάσουν πιθανώς ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες, είναι πυρετός, ρίγη, ναυτία και έμετος.

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης του ρυθμού έγχυσης του Remonab ή να σας χορηγήσει πρόσθετη θεραπεία για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων.

Ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου πολύ γρήγορου καρδιακού παλμού, πυρετού και δύσπνοιας, μπορεί να αναπτυχθεί σε έως και 4 στους 100 ασθενείς. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως εντός 24 ωρών μετά από μια έγχυση του Remonab και μπορούν να καταστούν απειλητικά για τη ζωή, αλλά μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με πρόσθετη θεραπεία.

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, επικοινωνήστε με γιατρό αμέσως, καθώς αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες απαιτούν άμεση προσοχή και αντιμετώπιση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό σύστημα

Αντιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος και διάρροια μπορούν να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς (πολύ συχνές), αλλά είναι ως επί το πλείστον ήπιες έως μέτριες και ανταποκρίνονται καλά σε πρόσθετη θεραπεία.

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης του ρυθμού έγχυσης του Remonab ή να σας χορηγήσει πρόσθετη θεραπεία για τη μείωση αυτών των συμπτωμάτων.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Κόπωση

Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Απώλεια όρεξης
- Αφυδάτωση
- Μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου και νατρίου στο αίμα
- Πολύ γρήγορος καρδιακός παλμός
- Υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Κοιλιακός πόνος συνοδευόμενος από δυσκολία ή απόφραξη αφόδευσης, δυσκοιλιότητα
- Δύσπνοια
- Συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονες, που προκαλεί θωρακικό πόνο και δύσπνοια
- Φλεγμονή των χοληφόρων πόρων
- Ερυθρότητα του δέρματος, εξάνθημα
- Πολύ γρήγορος καρδιακός παλμός, πυρετός, δύσπνοια, αίσθημα λιποθυμίας ή σκοτοδίνης
- Σύμπλεγμα αντιδράσεων λόγω της απελευθέρωσης μεσολαβητών της φλεγμονής
- Επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας και αδυναμίας
- Κατακράτηση υγρών
- Υπερευαισθησία

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Όζοι κάτω από το δέρμα στο πίσω μέρος των ποδιών, που μπορεί να μετατραπούν σε έλκη και να αφήσουν ουλές
- Φλεγμονή και πόνος ή αίσθημα καύσου και τσιμπήματος στην περιοχή γύρω από τον καθετήρα

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, προβλήματα με την πήξη του αίματος
- Αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου, εμφανιζόμενη με έμετο που περιέχει αίμα, ή κόκκινα ή μαύρα κόπρανα
- Δερματική αντίδραση, σοβαρή αλλεργική δερματική αντίδραση (δερματίτιδα)
- Σπασμοί
- Προβλήματα των πνευμόνων συμπεριλαμβανομένου θρόμβου στους πνεύμονες
- Χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
- Σοβαρά νεφρικά προβλήματα
- Εξαγγείωση (ακούσια διαρροή χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος από το σύστημα του ενδοπεριτοναϊκού καθετήρα στους περιβάλλοντες ιστούς)

Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.
Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να απαιτούν ιατρική θεραπεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Πόνος
- Μείωση ή αύξηση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
- Μειωμένα επίπεδα καλίου στο αίμα
- Μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα
- Αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα
- Αίσθημα ιλίγγου
- Δυσπεψία, στομαχικά προβλήματα, αίσθημα καύσου, αέρια, τυμπανισμός, ξηροστομία
- Γριππώδη συμπτώματα
- Ζάλη ή πονοκέφαλος
- Θωρακικός πόνος
- Αυξημένη εφίδρωση
- Λοιμώξεις
- Αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών στα ούρα
- Πόνος στην πλάτη, πόνος των μυών και αρθρώσεων
- Άγχος και αϋπνία
- Κνησμώδες εξάνθημα ή κνίδωση
- Ερυθρότητα του δέρματος στην περιοχή γύρω από τον καθετήρα
- Ερυθρίαση
- Βήχας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Removab

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη "ΛΗΞΗ/EXP": Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Remonab

- Η δραστική ουσία είναι το catumaxomab (50 μικρογραμμάρια σε 0,5 ml, που αντιστοιχεί σε 0,1 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Remonab και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Remonab διατίθεται ως διαυγές και άχρωμο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε προγεμισμένη σύριγγα με σωληνίσκο. Μέγεθος συσκευασίας του 1 τεμαχίου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορίες σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Για πληροφορίες σχετικά με την αραίωση και τη χορήγηση του Remonab, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC) που περιλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία του Remonab 10 μικρογραμμαρίων και Remonab 50 μικρογραμμαρίων, αντίστοιχα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΜΙΑ ΠΡΟΣΘΕΤΗ ΑΝΑΝΕΩΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- **Λόγοι για μία πρόσθετη ανανέωση**

Με βάση τα δεδομένα που έγιναν διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής Άδειας Κυκλοφορίας, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Remonab παραμένει θετική, θεωρεί ωστόσο πως το προφίλ ασφάλειάς του θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τους εξής λόγους:

- Αβεβαιότητα ως προς τις γνώσεις σχετικά με τα σπάνια ανεπιθύμητα αποτελέσματα καθώς η βάση δεδομένων ασφάλειας είναι ακόμη πολύ περιορισμένη λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που έχουν αντιμετωπιστεί με Remonab.

Επομένως, με βάση το προφίλ ασφάλειας του Remonab, το οποίο απαιτεί την υποβολή ετήσιων ΕΠΠΑ, η CHMP κατέληξε πως ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει μία πρόσθετη αίτηση ανανέωσης σε 5 έτη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ