

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Removab 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 10 mikrogrammi katumaksomabi* 0,1 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

*roti-hiire hübriidne IgG2 monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud roti-hiire hübriidses rakuliinis ehk hübriidoomis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Removab on näidustatud pahaloomulise astsiidi intraperitoneaalseks raviks EpCAM-positiivse kartsinoomiga täiskasvanutel, kellel tavapärast ravi ei ole võimalik või ei ole enam efektiivne kasutada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Removabi võib manustada üksnes antineoplastiliste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Enne intraperitoneaalset infusiooni on soovitatav kasutada eelravimina valuvaigistavat, palavikuvastast või mittesteroidset põletikuvastast ravimit (vt lõik 4.4).

Removabi annustamisskeem koosneb neljast intraperitoneaalsest infusioonist:

1. annus	0. päeval 10 mikrogrammi
2. annus	3. päeval 20 mikrogrammi
3. annus	7. päeval 50 mikrogrammi
4. annus	10. päeval 150 mikrogrammi

Removabi tuleb manustada konstantse kiirusega intraperitoneaalse infusioonina, infusiooni kestus peab olema vähemalt 3 tundi. Kliinilistes uuringutes uuriti infusiooni 3-tunnist ja 6-tunnist kestust. Neljast annusest esimese puhul võib sõltuvalt patsiendi tervislikust seisundist kaaluda infusiooni 6-tunnist kestust.

Infusioonipäevade vahele peab jääma vähemalt kaks infusioonivaba kalendripäeva. Asjakohaste kõrvaltoimete tekkimisel võib infusioonipäevade vahelist intervalli pikendada. Raviperiood ei tohi kokku ületada 20 päeva.

Jälgimine

Pärast Removabi infusiooni lõppu on soovitatav patsienti piisavalt jälgida. Pöördelise tähtsusega uuringus jälgiti patsiente pärast iga infusiooni 24 tundi.

Eirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõdukast raskemakujulise maksafunktsiooni kahjustusega ja/või rohkem kui 70%-liselt metastaseerunud maksaga ja/või vüratiseeni tromboosi/obstruktsiooniga patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge raskemakujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda ainult pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub Removabi asjakohane kasutus lastel ettenähtud näidustusel.

Manustamisviis

Removabi võib manustada **ainult intraperitoneaalse infusiooni teel**.

Removabi **ei tohi** manustada intraperitoneaalse boolusena ega muid manustamisteid kasutades. Teavet kasutatava perfusioonisüsteemi kohta vt lõik 4.4.

Enne ravimi manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Enne Removabi manustamist lahjendatakse infusioonilahuse kontsentratsioon naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses. Lahjendatud Removabi infusioonilahus manustatakse seejärel intraperitoneaalselt konstantse infusioonikiirusega, kasutades asjakohast pumbasüsteemi.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülitundlikkus roti ja/või hiire valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Removabi **ei tohi** manustada boolusena ega muul teel kui intraperitoneaalselt.

Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid

Et katmaksomabi seondumisel immuunsüsteemi ja kasvajakudega vallandub põletikku soodustavate ning tsütotoksiliste tsütokiinide vabanemine, on Removabi manustamise ajal ja järel väga sageli tekkinud tsütokiinide vabanemisega seotud kliinilisi sümptomeid, näiteks palavikku, iiveldust, oksendamist ja külmavärinaid (vt lõik 4.8). Sageli esineb düspnoe ja hüpo- või hüpertensiooni. Kliinilistes uuringutes manustati pahaloomulise astsiidiga patsientidele enne Removabi infusiooni rutiinselt valu ja palaviku ennetamiseks intravenoosselt 1000 mg paratsetamooli. Patsientidel tekkis hoolimata eelravist kõrvaltoimete USA Riikliku Vähiinstituudi üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (CTCAE) versiooni 3.0 kohaselt kuni 3. raskusastmele vastavaid eelkirjeldatud kõrvaltoimeid. Soovitav on kasutada eelravimina muid või täiendavaid tavapäraseid valuvaigistavaid, palavikuvastaseid või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

Katmaksomabi toimemehhanismi tõttu võib tekkida sageli ka süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (SIRS), mis kujuneb üldjuhul välja 24 tunni jooksul pärast Removabi infusiooni ning selle sümptomiteks on palavik, tahhükardia, tahhüpnöe ja leukotsütoos (vt lõik 4.8). Riski vähendamiseks on sobiv kasutada tavapärase ravi või eelravi, nt valuvaigistavate, palavikuvastaste või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega.

Kõhuvalu

Kõrvaltoimena esines sageli kõhuvalu. See mööduv toime tuleneb arvatavasti osaliselt intraperitoneaalsest manustamistest.

Toimetuleku näitajad ja kehamassi indeks

Enne ravi alustamist Removabiga on nõutav patsiendi üldise toimetuleku teatav tase, mida väljendab kehamassi indeks (BMI) > 17 (hinnatakse pärast astsiidivedeliku dreenimist) ja Karnofsky indeks > 60.

Ägedad infektsioonid

Immuunsüsteemi häirivate tegurite, eelkõige ägedate põletike korral ei ole Removabi manustamine soovitatav.

Astsiidi dreenimine

Ravi eelduseks Removabiga on astsiidi õige dreenimine, et tagada vereringe ja neerude stabiilne funktsioneerimine. Selleks tuleb astsiiti dreenida vähemalt kuni spontaanse voolu peatumiseni või sümptomite leevendumiseni ja kasutada vajaduse korral sobivat toetavat asendusravi kristalloidide ja/või kolloididega.

Hemodünaamilise puudulikkusega, ödeemi või hüpoproteineemiaga patsiendid

Enne iga Removabi infusiooni tuleb hinnata verehulka, vere valgusisaldust, vererõhku, pulssi ja neerufunktsiooni. **Enne iga Removabi infusiooni tuleb kõrvaldada sellised seisundid nagu hüповoleemia, hüpoproteineemia, hüpotensioon, vereringe dekompensatsioon ja äge neerukahjustus.**

Maksafunktsiooni kahjustus või värativeeni tromboos/obstruktsioon

Maksafunktsiooni mõõdukast raskemakujulise kahjustusega ja/või rohkem kui 70%-liselt metastaseerunud maksaga ja/või värativeeni tromboosiga/obstruktsiooniga patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja sellega seotud riskide põhjalikku hindamist.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kergest raskemakujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Katumaksomabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Removabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas katumaksomab/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Removabiravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Katumaksomabi toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Removabil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsientidel, kellel tekib infusiooniga seotud sümptomeid, ei ole soovitatav autot juhtida ega masinaid käsitseda kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed on tuletatud komplekssest ohutusanalüüsist 12 kliinilise uuringu põhjal, milles osalenud 728 patsiendile manustati katumaksomabi intraperitoneaalselt, 293 patsiendile 6-tunnise ja 435 patsiendile 3-tunnise infusioonina.

Removabi üldisele ohutusprofiilile on iseloomulikud tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid ja seedetraktiga seotud reaktsioonid.

Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid: süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (SIRS) kui tahhüardia, palaviku ja/või düspnoe potentsiaalselt eluohtlik kombinatsioon võib kujuneda 24 tunni jooksul pärast katumaksomabi infusiooni ja kaob sümptomaatilise ravi tulemusena. Muud tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid nagu palavik, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine on kõrvaltoimete USA Riikliku Vähiinstituudi üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (CTCAE) versiooni 4.0 kohaselt 1. ja 2. raskusastmele vastavad väga sageli esinevad reaktsioonid. Need sümptomid kajastavad katumaksomabi toimemehhanismi ning on üldjuhul täielikult pöörduvad. Seedetraktiga seotud reaktsioonid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus on väga sagedad ja neid esineb enamasti CTCAE kohaselt 1. või 2. raskusastmega, kuid on täheldatud ka kõrgema raskusastmega, ning need reageerivad piisavale sümptomaatilisele ravile.

Katumaksomabi 3-tunnise ja 6-tunnise infusiooni ohutusprofiilid on oma olemuse, sageduse ja ägeduse osas üldiselt sarnased. 3-tunnise manustamise puhul täheldati mõnede kõrvaltoimete, sh külmavärinate ja hüpotensiooni (1. ja 2. raskusaste), kõhulahtisuse (kõik raskusastmed) ja kurnatuse (1. ja 2. raskusaste) sageduse tõusu.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud organisüsteemide järgi. Sagedust väljendatakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 1 Katumaksomabiravi kasutavatel patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Sage</i>	infektsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	erythema induratum*, seadmega seotud infektsioon*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Sage</i>	aneemia*, lümfopeenia, leukotsütoos, neutrofiilia
<i>Aeg-ajalt</i>	trombotsütopeenia*, koagulopaatia*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Sage</i>	tsütokiinide vabanemise sündroom*, ülitundlikkus*.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	isu vähenemine* / anoreksia, dehüdratsioon*, hüpokaleemia, hüpoalbumineemia, hüponatreemia*, hüpokaltseemia*, hüpoproteineemia.
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	
<i>Sage</i>	peavalu, pearinglus
<i>Aeg-ajalt</i>	krambid*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Sage</i>	vertiigo
Südame häired	

<i>Sage</i>	tahhükardia*, sh siinustahhükardia
Vaskulaarsed häired	
<i>Sage</i>	hüpotensioon*, hüpertensioon*, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage</i>	düspnoe*, pleuraefusioon*, köha
<i>Aeg-ajalt</i>	kopsuemboolia*, hüpoksia*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	kõhuvalu*, iiveldus*, oksendamine*, kõhulahtisus*
<i>Sage</i>	kõhukinnisus*, düspepsia, kõhu paisumine, subiileus*, kõhupuhitus, maohäire, iileus*, gastroösofageaalne reflukshaigus, suukuivus
<i>Aeg-ajalt</i>	seedetrakti verejooks*, soolesulgus*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage</i>	kolangiit*, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Sage</i>	lööve*, erüteem*, hüperhidroos, pruritus
<i>Aeg-ajalt</i>	nahareaktsioon*, allergiline dermatiit*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Sage</i>	seljavalu, müalgia, aralgia
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Sage</i>	proteinuuria
<i>Aeg-ajalt</i>	äge neerupuudulikkus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	püreeksia*, väsimus*, külmavärinad*
<i>Sage</i>	valu, astenia*, süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom*, ödeem, sh perifeerne ödeem*, füüsilise tervise üldine halvenemine*, valu rindkeres, gripilaadne haigus, halb enesetunne*, erüteem kateetri kohal
<i>Aeg-ajalt</i>	ekstrasvasatsioon*, põletik manustamiskohal*,

* esinesid ka tõsiste kõrvaltoimetena

alla kriipsutatud: vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

USA Riikliku Vähiinstituudi CTCAE kriteeriume (versioon 4.0) määratletakse järgmiselt: CTCAE 1. aste = kerge, CTCAE 2. aste = mõõdukas, CTCAE 3. aste = raske, CTCAE 4. aste = eluohtlik.

Tsütokiinide vabanemisega seotud suurema intensiivsusega sümptomid

5,1%-l patsientidest ulatus püreeksia CTCAE 3. raskusastmeni, samuti tsütokiinide vabanemise sündroom (1,0%), külmavärinad (0,8%), iiveldus (3,4%), oksendamine (4,4%), düspnoe (1,6%) ja hüpo-/hüpertensioon (2,1%/0,8%). Ühel patsiendil esines ka CTCAE 4. astme düspnoe (0,1%) ja 3 patsiendil CTCAE 4. astme hüpotensiooni (0,4%). Eelraviga võib selliseid sümptomeid nagu valu ja püreeksia leevendada või ära hoida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (SIRS)

3,8%-l patsientidest tekkisid 24 tunni jooksul pärast katumaksomabi infusiooni SIRS-i sümptomid. Kolmel patsiendil (0,4%) täheldati CTCAE 4. astet. Sümptomaatilise raviga need reaktsioonid kadusid.

Kõhuvalu

43,7%-l patsientidest esines kõrvaltoimena kõhuvalu, mis 8,2%-l patsientidest ulatus 3. astmeni, kuid sümptomaatilise raviga kadus.

Maksaensüümid

Removabi manustamise järgselt täheldati sageli maksaensüümide aktiivsuse mööduvat tõusu. Üldjuhul ei olnud laboratoorsete parameetrite muutused kliiniliselt olulised ning taandusid pärast ravi lõppu enamasti ravieelsele tasemele.

Põhjalikumat diagnostikat või ravi tuleb kaaluda ainult kliiniliselt olulise või püsiva tõusu korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Soovituslikust suurema katumaksomabi annuse saanud patsientidel tekkisid raskemad (3. astme) kõrvaltoimed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC09.

Toimemehhanism

Katumaksomab on kolmefunktsiooniline, spetsiaalselt epiteelrakkude adhesiooni molekuli (EpCAM) ja CD3-antigeeni vastane roti-hiire hübriidne monoklonaalne antikeha. EpCAM-antigeen on enamiku kartsinoomide puhul üleekspresseeritud (tabel 2). CD3 ekspresseerub küpsel T-rakkudel T-rakkude retseptori komponendina. Kolmas funktsionaalne seondumiskoht katumaksomabi Fc-piirkonnas võimaldab mõjutada immuunsüsteemi abirakke Fcγ-retseptorite kaudu. Katumaksomabi seondumisomaduste tõttu puutuvad kasvajakarakud, T-rakud ja immuunsüsteemi abirakud omavahel tihedalt kokku. Sel viisil kutsutakse esile ühine kasvajakarakude vastane immuunsusreaktsioon, mis hõlmab erinevaid toimemehhanisme, näiteks T-rakkude aktiveerumist, antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (ADCC), komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust (CDC) ja fagotsütoosi. Selle tulemusena kasvajakarakud hävivad.

Tabel 2 EpCAM-i ekspressioon kõige olulisemate astsiiti põhjustavate vähivormide puhul

Vähivorm	Kirjanduse andmed		Uuringu IP-CAT-AC-03 retrospektiivsed andmed
	EpCAM-i ekspresseerivate kasvajate osakaal	EpCAM-i suhtes positiivsete efusioonide osakaal	EpCAM-i suhtes positiivsete efusioonide osakaal
Munasarjavähk	90–92	79–100	98
Maovähk	96	75–100	100
Käärsoolevähk	100	87–100	100
Pankreasevähk	98	83–100	80
Rinnavähk	45*–81	71–100	86
Emaka limaskestast vähk	94	100	100

*= lobulaarne rinnavähk

Farmakodünaamilised toimed

Katumaksomabi kasvajavastast toimet on tõestatud *in vitro* ja *in vivo*. Kasvajakarakude efektiivset hävitamist katumaksomabi abil *in vitro* täheldati olenemata primaarse kasvaja vormist nii EpCAM antigeeni madala kui ka kõrge ekspressiooniga sihtmärkrakkude puhul. Katumaksomabi *in vivo* kasvajavastast toimet kinnitati vähendatud immuunsusega hiirte munasarjakartsinoomi katses, milles

intraperitoneaalne ravi katumaksomabiga ja inimese perifeerse vere mononukleaarakkudega aeglustas kasvaja arengut.

Kliiniline efektiivsus

Katumaksomabi efektiivsust tõestati kahes III faasi kliinilises uuringus. Mitteeuroopiidest rassist patsiente ei ole neis kliinilistes uuringutes osalenud.

IP-REM-AC-01

Pöördelises kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud II/III faasi kliinilises uuringus, milles osalenud 258 patsiendil oli EpCAM-positiivsest kartsinoomist põhjustatud sümptomaatiline pahaloomuline astsiit ja kellest 170 randomiseeriti katumaksomabi ravirühma. Uuringus võrreldi katumaksomabi kasutamist koos paratsenteesiga ainult paratsenteesi kasutamisega (kontrollrühm).

Katumaksomabi manustati patsientidele, kelle puhul ei olnud võimalik või ei olnud enam efektiivne kasutada tavapäraselt ravi ja kelle toimetuleku Karnofsky indeks oli vähemalt 60. Katumaksomabi manustati nelja intraperitoneaalse infusioonina suurenevates annustes 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi vastavalt 0., 3., 7. ja 10. päeval (vt lõik 4.2). Pöördelise tähtsusega uuringus IP-REM-AC-01 sai 98,1% patsientidest haiglaravi ja mediaanne haiglaravipäevade arv oli 11 päeva.

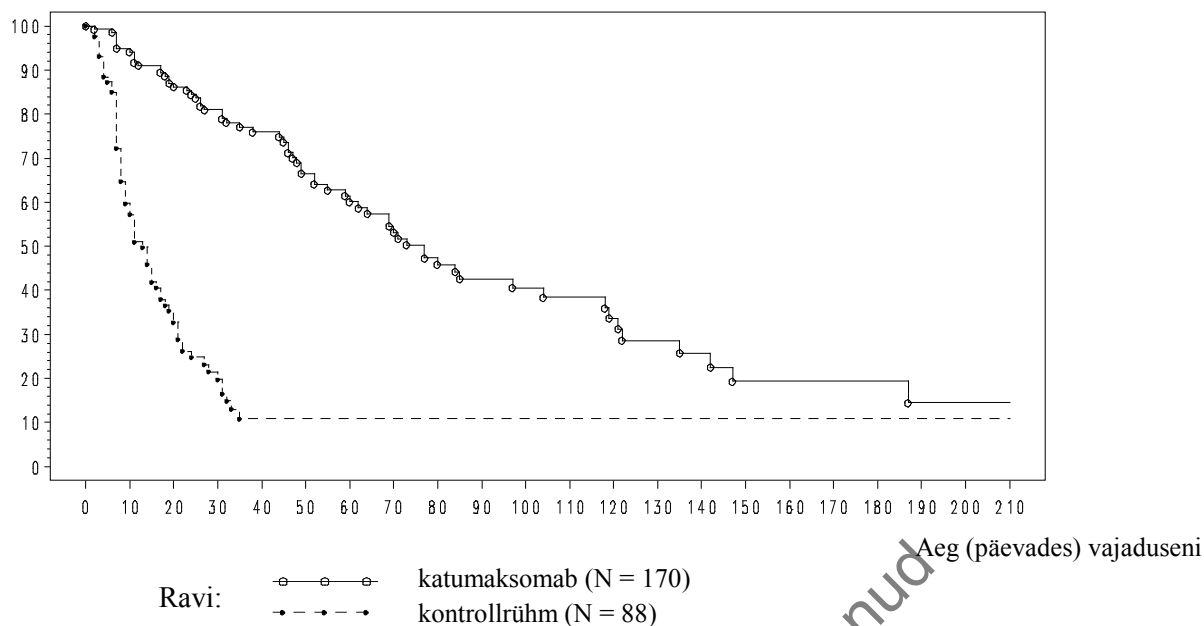
Selles uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja punktsioonita elulemus. Seda liittulemusnäitajat määratleti ajani esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni või surmani, kui see saabus enne. Tabelis 3 on esitatud tulemused punktsioonita elulemuse ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aja suhtes mediaansete aegade ja riskisuhetena. Kaplan-Meieri hinnangulised ajad esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni on esitatud joonisel 1.

Tabel 3 Uuringu IP-REM-AC-01 tulemused (punktsioonita elulemus ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aeg) efektiivsuse osas

Muutuja	Paratsentees + katumaksomab N = 170	Paratsentees (kontrollrühm) N = 88
Punktsioonita elulemus		
Mediaanne punktsioonita elulemus (päevades)	44	11
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[31; 49]	[9; 16]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	< 0,0001	
Riskisuhe (HR)	0,310	
HR 95% usaldusvahemik	[0,228; 0,423]	
Aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni		
Mediaanne aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni (päevades)	77	13
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[62; 104]	[9; 17]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	< 0,0001	
Riskisuhe (HR)	0,169	
HR 95% usaldusvahemik	[0,114; 0,251]	

Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangulised ajad esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni uuringus IP-REM-AC-01

Punktsioonivaba elulemuse hinnanguline tõenäosus (%)



N: patsientide arv ravirühmas.

EpCAM-positiivsetest kartsinoomidest põhjustatud pahaloomulise astsiidi ravi efektiivsus paratsenteesi ja katumaksomabiga oli ainult paratsenteesi kasutamisega võrreldes statistiliselt oluliselt parem, võttes arvesse punktsioonita elulemust ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aega.

Pärast uuringu lõpetamist jätkati patsientide jälgimist nende elu lõpuni, et hinnata üldist elulemust (tabel 4).

Tabel 4 Üldine elulemus uuringu IP-REM-AC-01 uuringujärgses faasis

	Paratsentees + katumaksomab (N=170)	Paratsentees (kontroll) (N=88)
Riskisuhe (HR)	0,798	
Riskisuhe, 95% usaldusvahemik	[0,606; 1,051]	
6 kuu elulemuse määr	27,5%	17,1%
1 aasta elulemuse määr	11,4%	2,6%
Mediaanne üldine elulemus (päevades)	72	71
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[61; 98]	[54; 89]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,1064	

Üldse läks kontrollgrupist aktiivsele katumaksomabravile üle 45 patsienti 88st (51%).

IP-CAT-AC-03

Selles kinnitavas, kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud IIIb faasi uuringus, milles osales 219 epiteelkasvajaga patsienti, kelle sümptomaatiline pahaloomuline astsiit vajas raviotstarbelist astsiidipunktsiooni, hinnati katumaksomabiravi koos 25 mg prednisolooni premedikatsiooniga võrreldes katumaksomabi ainuraviga. Katumaksomabi manustati mõlemas rühmas nelja 3-tunnise püsiva kiirusega intraperitoneaalse infusioonina, vastavalt 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi päevadel 0, 3, 7 ja 10. Patsientide populatsioon sarnanes pöördelise uuringu omale.

Hindamaks prednisolooni premedikatsiooni mõju ohutusele ja efektiivsusele, uuriti efektiivsuse esmase tulemusnäitajana ohutuse liitskoori ja efektiivsuse teise esmase tulemusnäitajana punktsioonita elulemust.

Ohutuse liitskooriga hinnati mõlemas rühmas peamiste teadaolevate kõrvaltoimete, st pürektsia, iivelduse, oksendamise ja kõhuvalu esinemissagedust ja tõsidust. Premedikatsioon prednisolooniga ei vähendanud neid kõrvaltoimeid.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja punktisioonita elulemus oli liittulemusnäitaja, mida määratleti ajana esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni või surmani, kui see saabus enne (sarnaselt pöördelise uuringuga).

Tabel 5 Uuringu IP-REM-AC-03 tulemused (punktisioonita elulemus ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aeg) efektiivsuse osas

Muutuja	Katumaksomab + prednisoloon (N = 111)	Katumaksomab (N = 108)	Koond-populatsioon (N = 219)
Punktsioonita elulemus			
Mediaanne punktsioonita elulemus (päevades)	30	37	35
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,402		
Riskisuhe (HR) (katumaksomab vs katumaksomab + prednisoloon)	1,130		
HR 95% usaldusvahemik	[0,845; 1,511]		
Aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni			
Mediaanne aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni (päevades)	78	102	97
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,599		
Riskisuhe (HR) (katumaksomab vs katumaksomab + prednisoloon)	0,901		
HR 95% usaldusvahemik	[0,608; 1,335]		

Täiendava esmase efektiivsuse tulemusnäitajana hinnati üldist elulemust (tabel 6).

Tabel 6 Üldine elulemus uuringu IP-REM-AC-03 uuringujärgses faasis

	Katumaksomab + prednisoloon (N=111)	Katumaksomab (N = 108)	Koond-populatsioon (N = 219)
Mediaanne üldine elulemus (päevades)	124	86	103
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[97.0; 169.0]	[72.0; 126.0]	[82; 133]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,186		
Riskisuhe (HR) (katumaksomab vs katumaksomab + prednisoloon)	1,221		
HR 95% usaldusvahemik	[0,907; 1,645]		

Immunogeensus

Roti-hiire monoklonaalsetele antikehadele on omane inimese roti-hiirevastaste antikehade (HAMA/HARA) indutseerimine. Pöördelisest uuringust pärinevad uusimad andmed katumaksomabi kohta näitavad, et ainult 5,6% (7/124) patsientidest olid enne 4. infusiooni inimese hiirevastaste

antikehade suhtes positiivsed. 94%-l patsientidest olid ühe kuu möödumisel viimasest katumaksomabi infusioonist inimese hiirevastased antikehad. Ülitundlikkusreaktsioone ei esinenud. Patsientidel, kellel tekkisid 8 päeva möödumisel katumaksomabravist inimese hiirevastased antikehad, paranesid kliinilised tulemused, mida mõõdeti punktsioonivaba elulemusena, järgmise punktsioonini kulunud ajana ja üldise elulemusena, võrreldes inimese hiirevastaste antikehade suhtes negatiivsete patsientidega.

Teostatavusuuringus, kus hinnati teist intraperitoneaalse infusiooni tsükli, millega kaheksale kartsinoomist tingitud pahaloolumulise astsiidiga patsiendile (IP-CAT-AC-04) manustati 1, 20, 50 ja 150 mikrogrammi katumaksomabi, tuvastati kõigis saadaolevates astsiidi ja plasma proovides skriinimisel ADA. Patsiendid jäid kogu ravi kestel ja järelkontrolli ajal ADA-positiivseks. Vaatamata olemasolevatele ADA näitajatele manustati kõigile patsientidele kõik 4 katumaksomabi infusiooni. Mediaanne punktsioonita elulemus oli 47,5 päeva, mediaanne esimese raviotstarbelise punktsioonini kulunud aeg 60,0 päeva ja mediaanne üldine elulemus 406,5 päeva. Kõigil patsientidel esines sümptomeid, mis vastasid olemuselt katumaksomabi toimemehhanismile, ning ohutusprofiil oli olemuselt võrreldav esimese intraperitoneaalse ravitsükli sümptomitega. Ülitundlikkusreaktsioone ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Katumaksomabi farmakokineetikat 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi katumaksomabi nelja intraperitoneaalse infusiooni ajal ja järel uuriti 13 patsiendil, kellel oli EpCAM-positiivsetest kartsinoomidest põhjustatud sümptomaatiline pahaloolumuline astsiit.

Uuringus osalejate vaheline varieeruvus oli suur. Plasma geomeetriline keskmine C_{max} oli ligikaudu 0,5 ng/ml (vahemikus 0 kuni 2,3) ja plasma geomeetriline keskmine AUC oli ligikaudu 1,7 päeva*ng/ml (vahemikus mõõdetavast alampiirist kuni 13,5-ni). Plasmast eliminatsiooni geomeetriline keskmine näiv lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 2,5 päeva (vahemikus 0,7 kuni 17).

Katumaksomabi leidis astsiidivedelikus ja plasmas. Selle kontsentratsioonid nii plasmas kui ka astsiidis suurenesid enamikul patsientidel kasutatud infusioonide ja annuste arvu suurenedes. Tasemed vereplasmas vähenesid pärast maksimaalse taseme saavutamist iga annusega.

Eirühmad

Uuringuid ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes ei põhjustanud katumaksomabi manustamine ebatavalise ega ravimiga seotud ägeda mürgistuse nähte ega paikse talumatuse nähte süste- või infusioonikohal. Katumaksomabi suure liigispetsiifilisuse tõttu on neil tulemustel siiski vähe väärtust.

Korduvtoksilisust, genotoksilisust, kartsinogeensust, reproduktsiooni- ja arengutoksilisust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumtsitraat
sidrunhappe monohüdraat
polüsorbaat 80
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast lahjendamist

Valmistatud infusioonilahus püsib füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilsena temperatuuril 2 °C...8 °C 48 tundi ja temperatuuril mitte üle 25 °C 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist lähtuvalt tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitusaja ja säilitustingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see aeg ei tohi temperatuuril 2 °C...8 °C olla üldjuhul pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,1 ml infusioonilahuse kontsentrati süstelis (I tüüpi klaasist, silikoonitud), millel on (bromobutüülkummist) kolbkork ja Luer-sulgur (silikoonitud polüpropüleen ja polükarbonaat) koos otsakorgi (stüreenbutadieenkummi) ja kanüüliga; pakendis 1 tk.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hävitamine

Erinõuded puuduvad.

Vajalikud materjalid ja vahendid

Removabi lahjendamiseks ja manustamiseks võib kasutada ainult järgmisi Removabiga kokkusobivaid osi:

- 50 ml polüpropüleensüstlad
- polüetüleenist perfusioonivoolikud sisediametriga 1 mm ja pikkusega 150 cm
- polükarbonaadist infusiooniklapid/Y-ühendused
- polüuretaanist või polüuretaanist ja silikoonkattega kateetrid

Peale selle on vajalikud:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- täppis-perfusioonipump

Juhised lahjendamiseks enne manustamist

Removabi peab manustamiseks ette valmistama aseptilisi töövõtteid kasutav kvalifitseeritud tervishoiutöötaja. Süsteli välispind ei ole steriilne.

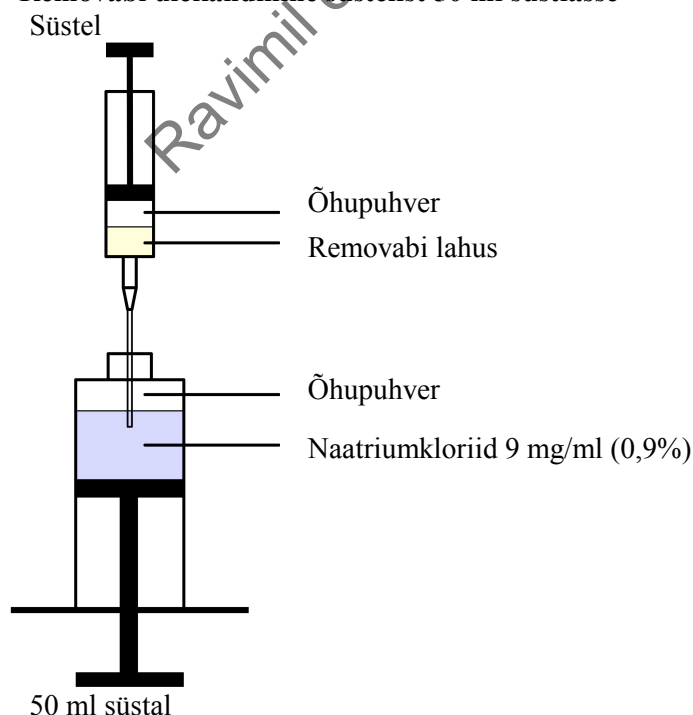
- Tõmmata olenevalt annusest 50 ml süstlaga välja sobiv kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (tabel 7).
- Jätta 50 ml süstlasse veel vähemalt 3 ml suurune õhupuhver.
- Hoides Removabi süstelit otsaga ülespidi, võtta sellelt otsakork ära.
- Kinnitada lisatud kanüül Removabi süsteli külge. Iga süsteli jaoks kasutada uut kanüüli.

- Pista süsteli kanüül läbi 50 ml süstla ava, et kanüül kastuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse (joonis 2).
- Süstida kogu süstla sisu (Removabi kontsentraat koos õhupuhvriga) süstelist otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.
- MITTE tõmmata süsteli loputamiseks kolvivart tagasi, et vältida saastumist ja tagada õige koguse väljutamine.
- Panna 50 ml süstlale kork peale ja segada lahust ettevaatlikult loksutades. Eemaldada 50 ml süstlast sellesse jäänud õhumullid.
- Removabi pappkarbi siseküljele kinnitatud eemaldatav kleebis tekstiga “Lahjendatud Removab. Ainult intraperitoneaalne.” tuleb kinnitada 50 ml süstla peale, mis sisaldab lahjendatud Removabi intraperitoneaalse infusiooni lahust. See ettevaatusabinõu on vajalik selleks, et tagada Removabi infundeerimine ainult intraperitoneaalse manustamisviisi kaudu.
- Sisestada 50 ml süstal infusioonipumpa.

Tabel 7 Removabi intraperitoneaalse infusioonilahuse valmistamine

Infusiooni järjekorranumber/ annus	Removabi süstelite arv		Removab infusiooni- lahuse kontsentraadi kogus kokku	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus	Lõplik kogus manustamiseks
	10-mikrogrammine süstel	50-mikrogrammine süstel			
1. infusioon 10 mikrogrammi	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusioon 20 mikrogrammi	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusioon 50 mikrogrammi		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusioon 150 mikrogrammi		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Joonis 2 Removabi ülekandmine süstelist 50 ml süstlasse



Manustamisviis

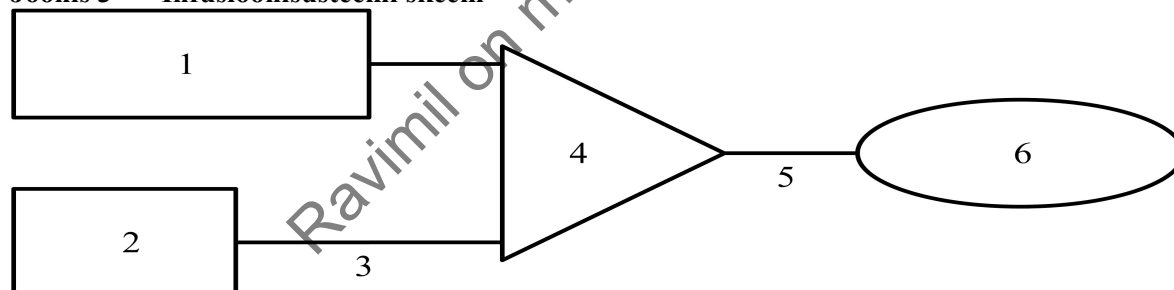
Intraperitoneaalseks manustamiseks kasutatava kateetri paigaldab ultraheliaparaadi abil intraperitoneaalse manustamise protseduurides kogenud arst. Kateetrit kasutatakse astsiidi drenimiseks ning lahjendatud Removabi ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infundeerimiseks. Soovitav on jätta kateeter kogu raviperioodiks kõhuõõnde. Selle võib eemaldada viimasele infusioonile järgneval päeval.

Iga kord enne Removabi manustamist tuleb astsiidivedelik drenida kuni spontaanse voolu lõppemiseni või sümptomite leevendumiseni (vt lõik 4.4). Seejärel infundeeritakse antikeha kõhuõõnes laialijaotumise soodustamiseks iga kord enne Removabi manustamist 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Removabi tuleb manustada intraperitoneaalselt vähemalt 3-tunnise infusiooni jooksul järgmise püsiinfusioonipumba süsteemi abil:

- paigaldada lahjendatud Removabi infusioonilahust sisaldav 50 ml süstal täppispumpa;
- eeltäita täppispumba ühendatud perfusioonivoolikute süsteem Removabi lahjendatud infusioonilahusega. Perfusiooniliini siseläbimõõt peab olema 1 mm ja pikkus 150 cm;
- ühendada perfusiooniliin Y-ühendusse;
- infundeerida kateetri perfusiooniharu infusiooniklapi/Y-ühenduse kaudu üheaegselt Removabi iga manustamiskorraga 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust;
- reguleerige pumba kiirust manustatava koguse ja kavandatud infusiooniaja järgi;
- kui lahjendatud Removabi lahusega 50 ml süstal on tühi, asendatakse see samades tingimustes perfusiooniharust tühimahu (ligikaudu 2 ml) eemaldamiseks 50 ml süstlaga, mis sisaldab 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Ülejäänud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse võib ära visata;
- sulgeda kateeter järgmise infusioonini;
- viimasele infusioonile järgneval päeval drenida astsiiti kuni spontaanse voolu lõppemiseni. Seejärel võib kateetri eemaldada.

Joonis 3 Infusioonisüsteemi skeem



- 1 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Removabi i.p. infusioonilahus**
- 3 Perfusiooniliin (sisediameter 1 mm, pikkus 150 cm)**
- 4 Infusiooniklapp**
- 5 Perfusiooniliin**
- 6 Kateeter**

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/512/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 20/04/2009

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 18/12/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Removab 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 50 mikrogrammi katumaksomabi* 0,5 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

*roti-hiire hübriidne IgG2 monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud roti-hiire hübriidses rakuliinis ehk hübriidoomis

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Removab on näidustatud pahaloomulise astsiidi intraperitoneaalseks raviks EpCAM-positiivse kartsinoomiga täiskasvanutel, kellel tavapärast ravi ei ole võimalik või ei ole enam efektiivne kasutada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Removabi võib manustada üksnes antineoplastiliste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Enne intraperitoneaalset infusiooni on soovitatav kasutada eelravimina valuvaigistavat, palavikuvastast või mittesteroidset põletikuvastast ravimit (vt lõik 4.4).

Removabi annustamisskeem koosneb neljast intraperitoneaalsest infusioonist:

1. annus	0. päeval 10 mikrogrammi
2. annus	3. päeval 20 mikrogrammi
3. annus	7. päeval 50 mikrogrammi
4. annus	10. päeval 150 mikrogrammi

Removabi tuleb manustada konstantse kiirusega intraperitoneaalse infusioonina, infusiooni kestus peab olema vähemalt 3 tundi. Kliinilistes uuringutes uuriti infusiooni 3-tunnist ja 6-tunnist kestust. Neljast annusest esimese puhul võib sõltuvalt patsiendi tervislikust seisundist kaaluda infusiooni 6-tunnist kestust.

Infusioonipäevade vahele peab jääma vähemalt kaks infusioonivaba kalendripäeva. Asjakohaste kõrvaltoimete tekkimisel võib infusioonipäevade vahelist intervalli pikendada. Raviperiood ei tohi kokku ületada 20 päeva.

Jälgimine

Pärast Removabi infusiooni lõppu on soovitatav patsienti piisavalt jälgida. Pöördelise tähtsusega uuringus jälgiti patsiente pärast iga infusiooni 24 tundi.

Eirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõdukast raskemakujulise maksafunktsiooni kahjustusega ja/või rohkem kui 70%-liselt metastaseerunud maksaga ja/või väärtiveeni tromboosi/obstruktsiooniga patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kergest raskemakujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda ainult pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub Removabi asjakohane kasutus lastel ettenähtud näidustusel.

Manustamisviis

Removabi võib manustada **ainult intraperitoneaalse infusiooni teel**.

Removabi **ei tohi** manustada intraperitoneaalse boolusena ega muid manustamismeid kasutades. Teavet kasutatava perfusioonisüsteemi kohta vt lõik 4.4.

Enne ravimi manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Enne Removabi manustamist lahjendatakse infusioonilahuse kontsentratsioon naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses. Lahjendatud Removabi infusioonilahus manustatakse seejärel intraperitoneaalselt konstantse infusioonikiirusega, kasutades asjakohast pumbasüsteemi.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülitundlikkus roti ja/või hiire valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Removabi **ei tohi** manustada boolusena ega muul teel kui intraperitoneaalselt.

Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid

Et katmaksomabi seondumisel immuunsüsteemi ja kasvajakudede vallandub põletikku soodustavate ning tsütotoksiliste tsütokiinide vabanemine, on Removabi manustamise ajal ja järel väga sageli tekkinud tsütokiinide vabanemisega seotud kliinilisi sümptomeid, näiteks palavikku, iiveldust, oksendamist ja külmavärinaid (vt lõik 4.8). Sageli esineb düspnoe ja hüpo- või hüpertensiooni. Kliinilistes uuringutes manustati pahaloomulise astsiidiga patsientidele enne Removabi infusiooni rutiinselt valu ja palaviku ennetamiseks intravenoosselt 1000 mg paratsetamooli. Patsientidel tekkis hoolimata eelravist kõrvaltoimete USA Riikliku Vähiinstituudi üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (CTCAE) versiooni 3.0 kohaselt kuni 3. raskusastmele vastavaid eelkirjeldatud kõrvaltoimeid. Soovitav on kasutada eelravimina muid või täiendavaid tavapäraseid valuvaigistavaid, palavikuvastaseid või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

Katmaksomabi toimemehhanismi tõttu võib tekkida sageli ka süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (SIRS), mis kujuneb üldjuhul välja 24 tunni jooksul pärast Removabi infusiooni ning selle sümptomiteks on palavik, tahhükardia, tahhüpnöe ja leukotsütoos (vt lõik 4.8). Riski vähendamiseks on sobiv kasutada tavapärast ravi või eelravi, nt valuvaigistavate, palavikuvastaste või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega.

Kõhuvalu

Kõrvaltoimena esines sageli kõhuvalu. See mööduv toime tuleneb arvatavasti osaliselt intraperitoneaalsest manustamistest.

Toimetuleku näitajad ja kehamassi indeks

Enne ravi alustamist Removabiga on nõutav patsiendi üldise toimetuleku teatav tase, mida väljendab kehamassi indeks (BMI) > 17 (hinnatakse pärast astsiidivedeliku dreenimist) ja Karnofsky indeks > 60.

Ägedad infektsioonid

Immuunsüsteemi häirivate tegurite, eelkõige ägedate põletike korral ei ole Removabi manustamine soovitatav.

Astsiidi dreenimine

Ravi eelduseks Removabiga on astsiidi õige dreenimine, et tagada vereringe ja neerude stabiilne funktsioneerimine. Selleks tuleb astsiiti dreenida vähemalt kuni spontaanse voolu peatumiseni või sümptomite leevendumiseni ja kasutada vajaduse korral sobivat toetavat asendusravi kristalloidide ja/või kolloididega.

Hemodünaamilise puudulikkusega, ödeemi või hüpoproteineemiaga patsiendid

Enne iga Removabi infusiooni tuleb hinnata verehulka, vere valgusisaldust, vererõhku, pulssi ja neerufunktsiooni. **Enne iga Removabi infusiooni tuleb kõrvaldada sellised seisundid nagu hüповoleemia, hüpoproteineemia, hüpotensioon, vereringe dekompensatsioon ja äge neerukahjustus.**

Maksafunktsiooni kahjustus või värativeeni tromboos/obstruktsioon

Maksafunktsiooni mõõdukast raskemakujulise kahjustusega ja/või rohkem kui 70%-liselt metastaseerunud maksaga ja/või värativeeni tromboosiga/obstruktsiooniga patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja sellega seotud riskide põhjalikku hindamist.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kergest raskemakujulise neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Removabiga võib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Katumaksomabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Removabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas katumaksomab/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Removabiravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Katumaksomabi toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Removabil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsientidel, kellel tekib infusiooniga seotud sümptomeid, ei ole soovitatav autot juhtida ega masinaid käsitseda kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed on tuletatud komplekssest ohutusanalüüsist 12 kliinilise uuringu põhjal, milles osalenud 728 patsiendile manustati katumaksomabi intraperitoneaalselt, 293 patsiendile 6-tunnise ja 435 patsiendile 3-tunnise infusioonina.

Removabi üldisele ohutusprofiilile on iseloomulikud tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid ja seedetraktiga seotud reaktsioonid.

Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid: süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (SIRS) kui tahhüardia, palaviku ja/või düspnoe potentsiaalselt eluohtlik kombinatsioon võib kujuneda 24 tunni jooksul pärast katumaksomabi infusiooni ja kaob sümptomaatilise ravi tulemusena. Muud tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid nagu palavik, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine on kõrvaltoimete USA Riikliku Vähiinstituudi üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (CTCAE) versiooni 4.0 kohaselt 1. ja 2. raskusastmele vastavad väga sageli esinevad reaktsioonid. Need sümptomid kajastavad katumaksomabi toimemehhanismi ning on üldjuhul täielikult pöörduvad. Seedetraktiga seotud reaktsioonid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus on väga sagedad ja neid esineb enamasti CTCAE kohaselt 1. või 2. raskusastmega, kuid on täheldatud ka kõrgema raskusastmega, ning need reageerivad piisavale sümptomaatilisele ravile.

Katumaksomabi 3-tunnise ja 6-tunnise infusiooni ohutusprofiilid on oma olemuse, sageduse ja ägeduse osas üldiselt sarnased. 3-tunnise manustamise puhul täheldati mõnede kõrvaltoimete, sh külmavärinate ja hüpotensiooni (1. ja 2. raskusaste), kõhulahtisuse (kõik raskusastmed) ja kurnatuse (1. ja 2. raskusaste) sageduse tõusu.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud organisüsteemide järgi. Sagedust väljendatakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 1 Katumaksomabiravi kasutavatel patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>Sage</i>	infektsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	erythema induratum*, seadmega seotud infektsioon*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Sage</i>	aneemia*, lümfopeenia, leukotsütoos, neutrofiilia
<i>Aeg-ajalt</i>	trombotsütopeenia*, koagulopaatia*
Immuunsüsteemi häired	
<i>Sage</i>	tsütokiinide vabanemise sündroom*, ülitundlikkus*.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>Sage</i>	isu vähenemine* / anoreksia, dehüdratsioon*, hüpokaleemia, hüpoalbumineemia, hüponatreemia*, hüpokaltseemia*, hüpoproteineemia.
Psühhiaatrilised häired	
<i>Sage</i>	ärevus, unetus
Närvisüsteemi häired	
<i>Sage</i>	peavalu, pearinglus
<i>Aeg-ajalt</i>	krambid*
Kõrva ja labürindi kahjustused	
<i>Sage</i>	vertiigo
Südame häired	

<i>Sage</i>	tahhükardia*, sh siinustahhükardia
Vaskulaarsed häired	
<i>Sage</i>	hüpotensioon*, hüpertensioon*, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage</i>	düspnoe*, pleuraefusioon*, köha
<i>Aeg-ajalt</i>	kopsuemboolia*, hüpoksia*
Seedetrakti häired	
<i>Väga sage</i>	kõhuvalu*, iiveldus*, oksendamine*, kõhulahtisus*
<i>Sage</i>	kõhukinnisus*, düspepsia, kõhu paisumine, subiileus*, kõhupuhitus, maohäire, iileus*, gastroösofageaalne reflukshaigus, suukuivus
<i>Aeg-ajalt</i>	seedetrakti verejooks*, soolesulgus*
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Sage</i>	kolangiit*, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Sage</i>	lööve*, erüteem*, hüperhidroos, pruritus
<i>Aeg-ajalt</i>	nahareaktsioon*, allergiline dermatiit*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
<i>Sage</i>	seljavalu, müalgia, aralgia
Neerude ja kuseteede häired	
<i>Sage</i>	proteinuuria
<i>Aeg-ajalt</i>	äge neerupuudulikkus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage</i>	püreeksia*, väsimus*, külmavärinad*
<i>Sage</i>	valu, astenia*, süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom*, ödeem, sh perifeerne ödeem*, füüsilise tervise üldine halvenemine*, valu rindkeres, gripilaadne haigus, halb enesetunne*, erüteem kateetri kohal
<i>Aeg-ajalt</i>	ekstrasvasatsioon*, põletik manustamiskohal*,

* esinesid ka tõsiste kõrvaltoimetena

alla kriipsutatud: vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

USA Riikliku Vähiinstituudi CTCAE kriteeriume (versioon 4.0) määratletakse järgmiselt: CTCAE 1. aste = kerge, CTCAE 2. aste = mõõdukas, CTCAE 3. aste = raske, CTCAE 4. aste = eluohtlik.

Tsütokiinide vabanemisega seotud suurema intensiivsusega sümptomid

5,1%-l patsientidest ulatus püreeksia CTCAE 3. raskusastmeni, samuti tsütokiinide vabanemise sündroom (1,0%), külmavärinad (0,8%), iiveldus (3,4%), oksendamine (4,4%), düspnoe (1,6%) ja hüpo-/hüpertensioon (2,1%/0,8%). Ühel patsiendil esines ka CTCAE 4. astme düspnoe (0,1%) ja 3 patsiendil CTCAE 4. astme hüpotensiooni (0,4%). Eelraviga võib selliseid sümptomeid nagu valu ja püreeksia leevendada või ära hoida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (SIRS)

3,8%-l patsientidest tekkisid 24 tunni jooksul pärast katumaksomabi infusiooni SIRS-i sümptomid. Kolmel patsiendil (0,4%) täheldati CTCAE 4. astet. Sümptomaatilise raviga need reaktsioonid kadusid.

Kõhuvalu

43,7%-l patsientidest esines kõrvaltoimena kõhuvalu, mis 8,2%-l patsientidest ulatus 3. astmeni, kuid sümptomaatilise raviga kadus.

Maksaensüümid

Removabi manustamise järgselt täheldati sageli maksaensüümide aktiivsuse mööduvat tõusu. Üldjuhul ei olnud laboratoorsete parameetrite muutused kliiniliselt olulised ning taandusid pärast ravi lõppu enamasti ravieelsele tasemele.

Põhjalikumad diagnostikat või ravi tuleb kaaluda ainult kliiniliselt olulise või püsiva tõusu korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Soovituslikust suurema katumaksomabi annuse saanud patsientidel tekkisid raskemad (3. astme) kõrvaltoimed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC09.

Toimemehhanism

Katumaksomab on kolmefunktsiooniline, spetsiaalselt epiteelrakkude adhesiooni molekuli (EpCAM) ja CD3-antigeeni vastane roti-hiire hübriidne monoklonaalne antikeha. EpCAM-antigeen on enamiku kartsinoomide puhul üleekspresseeritud (tabel 2). CD3 ekspresseerub küpsel T-rakkudel T-rakkude retseptori komponendina. Kolmas funktsionaalne seondumiskoht katumaksomabi Fc-piirkonnas võimaldab mõjutada immuunsüsteemi abirakke Fcγ-retseptorite kaudu. Katumaksomabi seondumisomaduste tõttu puutuvad kasvajakarakud, T-rakud ja immuunsüsteemi abirakud omavahel tihedalt kokku. Sel viisil kutsutakse esile ühine kasvajakarakude vastane immuunsusreaktsioon, mis hõlmab erinevaid toimemehhanisme, näiteks T-rakkude aktiveerumist, antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (ADCC), komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust (CDC) ja fagotsütoosi. Selle tulemusena kasvajakarakud hävivad.

Tabel 2 EpCAM-i ekspressioon kõige olulisemate astsiiti põhjustavate vähivormide puhul

Vähivorm	Kirjanduse andmed		Uuringu IP-CAT-AC-03 retrospektiivsed andmed
	EpCAM-i ekspresseerivate kasvajate osakaal	EpCAM-i suhtes positiivsete efusioonide osakaal	EpCAM-i suhtes positiivsete efusioonide osakaal
Munasarjavähk	90–92	79–100	98
Maovähk	96	75–100	100
Käärsoolevähk	100	87–100	100
Pankreasevähk	98	83–100	80
Rinnavähk	45*–81	71–100	86
Emaka limaskestast vähk	94	100	100

*= lobulaarne rinnavähk

Farmakodünaamilised toimed

Katumaksomabi kasvajakavastast toimet on tõestatud *in vitro* ja *in vivo*. Kasvajakarakkude efektiivset hävitamist katumaksomabi abil *in vitro* täheldati olenemata primaarse kasvaja vormist nii EpCAM antigeeni madala kui ka kõrge ekspressiooniga sihtmärkrakkude puhul. Katumaksomabi *in vivo* kasvajakavastast toimet kinnitati vähendatud immuunsusega hiirte munasarjakartsinoomi katses, milles

intraperitoneaalne ravi katumaksomabiga ja inimese perifeerse vere mononukleaarakkudega aeglustas kasvaja arengut.

Kliiniline efektiivsus

Katumaksomabi efektiivsust tõestati kahes III faasi kliinilises uuringus. Mitteeuropiidest rassist patsiente ei ole neis kliinilistes uuringutes osalenud.

IP-REM-AC-01

Pöördelises kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud II/III faasi kliinilises uuringus, milles osalenud 258 patsiendil oli EpCAM-positiivsest kartsinoomist põhjustatud sümptomaatiline pahaloolumuline astsiit ja kellest 170 randomiseeriti katumaksomabi ravirühma. Uuringus võrreldi katumaksomabi kasutamist koos paratsenteesiga ainult paratsenteesi kasutamisega (kontrollrühm).

Katumaksomabi manustati patsientidele, kelle puhul ei olnud võimalik või ei olnud enam efektiivne kasutada tavapäraselt ravi ja kelle toimetuleku Karnofsky indeks oli vähemalt 60. Katumaksomabi manustati nelja intraperitoneaalse infusioonina suurenevates annustes 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi vastavalt 0., 3., 7. ja 10. päeval (vt lõik 4.2). Pöördelise tähtsusega uuringus IP-REM-AC-01 sai 98,1% patsientidest haiglaravi ja mediaanne haiglaravipäevade arv oli 11 päeva.

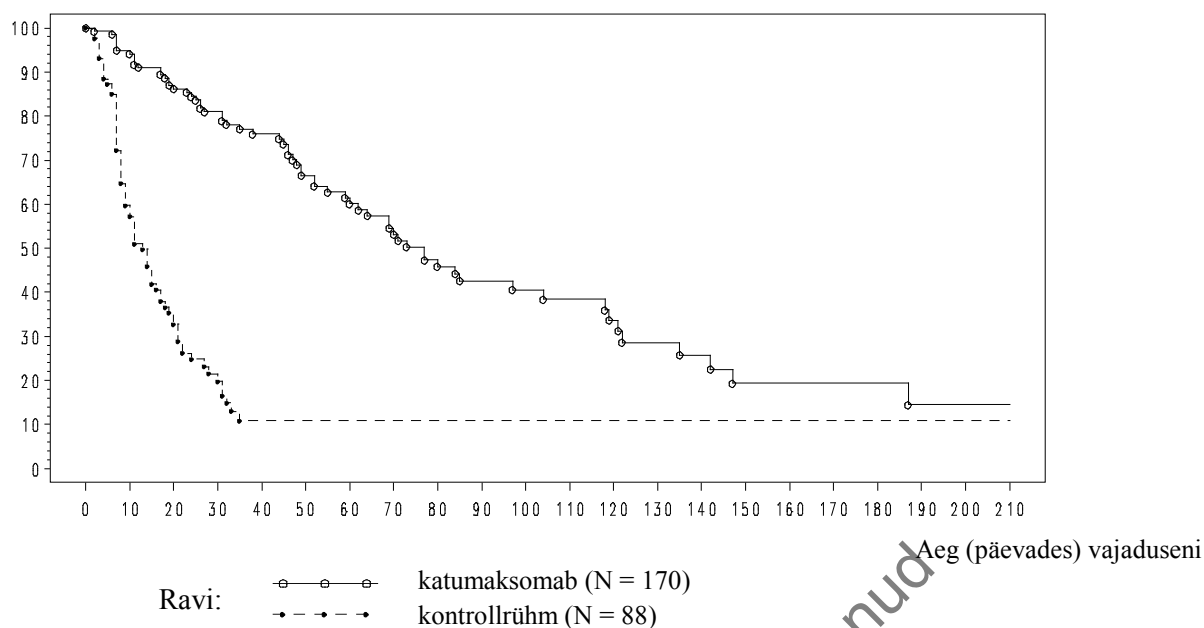
Selles uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja punktsioonita elulemus. Seda liittulemusnäitajat määratleti ajani esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni või surmani, kui see saabus enne. Tabelis 3 on esitatud tulemused punktsioonita elulemuse ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aja suhtes mediaansete aegade ja riskisuhetena. Kaplan-Meieri hinnangulised ajad esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni on esitatud joonisel 1.

Tabel 3 Uuringu IP-REM-AC-01 tulemused (punktsioonita elulemus ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aeg) efektiivsuse osas

Muutuja	Paratsentees + katumaksomab N = 170	Paratsentees (kontrollrühm) N = 88
Punktsioonita elulemus		
Mediaanne punktsioonita elulemus (päevades)	44	11
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[31; 49]	[9; 16]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	< 0,0001	
Riskisuhe (HR)	0,310	
HR 95% usaldusvahemik	[0,228; 0,423]	
Aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni		
Mediaanne aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni (päevades)	77	13
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[62; 104]	[9; 17]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	< 0,0001	
Riskisuhe (HR)	0,169	
HR 95% usaldusvahemik	[0,114; 0,251]	

Joonis 1 Kaplan-Meieri hinnangulised ajad esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni uuringus IP-REM-AC-01

Punktsioonivaba elulemuse hinnanguline tõenäosus (%)



N: patsientide arv ravirühmas.

EpCAM-positiivsetest kartsinoomidest põhjustatud pahaloomulise astsiidi ravi efektiivsus paratsenteesi ja katumaksomabiga oli ainult paratsenteesi kasutamisega võrreldes statistiliselt oluliselt parem, võttes arvesse punktsioonita elulemust ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aega.

Pärast uuringu lõpetamist jätkati patsientide jälgimist nende elu lõpuni, et hinnata üldist elulemust (tabel 4).

Tabel 4 Üldine elulemus uuringu IP-REM-AC-01 uuringujärgses faasis

	Paratsentees + katumaksomab (N=170)	Paratsentees (kontroll) (N=88)
Riskisuhe (HR)	0,798	
Riskisuhe, 95% usaldusvahemik	[0,606; 1,051]	
6 kuu elulemuse määr	27,5%	17,1%
1 aasta elulemuse määr	11,4%	2,6%
Mediaanne üldine elulemus (päevades)	72	71
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[61; 98]	[54; 89]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,1064	

Üldse läks kontrollgrupist aktiivsele katumaksomabravile üle 45 patsienti 88st (51%).

IP-CAT-AC-03

Selles kinnitavas, kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud IIIb faasi uuringus, milles osales 219 epiteelkasvajaga patsienti, kelle sümptomaatiline pahaloomuline astsiit vajas raviotstarbelist astsiidipunktsiooni, hinnati katumaksomabiravi koos 25 mg prednisolooni premedikatsiooniga võrreldes katumaksomabi ainuraviga. Katumaksomabi manustati mõlemas rühmas nelja 3-tunnise püsiva kiirusega intraperitoneaalse infusioonina, vastavalt 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi päevadel 0, 3, 7 ja 10. Patsientide populatsioon sarnanes pöördelise uuringu omale.

Hindamaks prednisolooni premedikatsiooni mõju ohutusele ja efektiivsusele, uuriti efektiivsuse esmase tulemusnäitajana ohutuse liitskoori ja efektiivsuse teise esmase tulemusnäitajana punktsioonita elulemust.

Ohutuse liitskooriga hinnati mõlemas rühmas peamiste teadaolevate kõrvaltoimete, st pürektsia, iivelduse, oksendamise ja kõhuvalu esinemissagedust ja tõsidust. Premedikatsioon prednisolooniga ei vähendanud neid kõrvaltoimeid.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja punktisioonita elulemus oli liittulemusnäitaja, mida määratleti ajana esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni või surmani, kui see saabus enne (sarnaselt pöördelise uuringuga).

Tabel 5 Uuringu IP-REM-AC-03 tulemused (punktisioonita elulemus ja esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni kulunud aeg) efektiivsuse osas

Muutuja	Katumaksomab + prednisoloon (N = 111)	Katumaksomab (N = 108)	Koond-populatsioon (N = 219)
Punktsioonita elulemus			
Mediaanne punktsioonita elulemus (päevades)	30	37	35
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,402		
Riskisuhe (HR) (katumaksomab vs katumaksomab + prednisoloon)	1,130		
HR 95% usaldusvahemik	[0,845; 1,511]		
Aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni			
Mediaanne aeg astsiidi esimese raviotstarbelise punktsiooni vajaduseni (päevades)	78	102	97
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,599		
Riskisuhe (HR) (katumaksomab vs katumaksomab + prednisoloon)	0,901		
HR 95% usaldusvahemik	[0,608; 1,335]		

Täiendava esmase efektiivsuse tulemusnäitajana hinnati üldist elulemust (tabel 6).

Tabel 6 Üldine elulemus uuringu IP-REM-AC-03 uuringujärgses faasis

	Katumaksomab + prednisoloon (N=111)	Katumaksomab (N = 108)	Koond-populatsioon (N = 219)
Mediaanne üldine elulemus (päevades)	124	86	103
Mediaanse väärtuse 95% usaldusvahemik (päevades)	[97.0; 169.0]	[72.0; 126.0]	[82; 133]
p-väärtus, logaritmiline astaktest	0,186		
Riskisuhe (HR) (katumaksomab vs katumaksomab + prednisoloon)	1,221		
HR 95% usaldusvahemik	[0,907; 1,645]		

Immunogeensus

Roti-hiire monoklonaalsetele antikehadele on omane inimese roti-hiirevastaste antikehade (HAMA/HARA) indutseerimine. Pöördelisest uuringust pärinevad uusimad andmed katumaksomabi kohta näitavad, et ainult 5,6% (7/124) patsientidest olid enne 4. infusiooni inimese hiirevastaste

antikehade suhtes positiivsed. 94%-l patsientidest olid ühe kuu möödumisel viimasest katumaksomabi infusioonist inimese hiirevastased antikehad. Ülitundlikkusreaktsioone ei esinenud.

Patsientidel, kellel tekkisid 8 päeva möödumisel katumaksomabravist inimese hiirevastased antikehad, paranesid kliinilised tulemused, mida mõõdeti punktsioonivaba elulemusena, järgmise punktsioonini kulunud ajana ja üldise elulemusena, võrreldes inimese hiirevastaste antikehade suhtes negatiivsete patsientidega.

Teostatavusuuringus, kus hinnati teist intraperitoneaalse infusiooni tsükli, millega kaheksale kartsinoomist tingitud pahaloolumulise astsiidiga patsiendile (IP-CAT-AC-04) manustati 1, 20, 50 ja 150 mikrogrammi katumaksomabi, tuvastati kõigis saadaolevates astsiidi ja plasma proovides skriinimisel ADA. Patsiendid jäid kogu ravi kestel ja järelkontrolli ajal ADA-positiivseks. Vaatamata olemasolevatele ADA näitajatele manustati kõigile patsientidele kõik 4 katumaksomabi infusiooni. Mediaanne punktsioonita elulemus oli 47,5 päeva, mediaanne esimese raviotstarbelise punktsioonini kulunud aeg 60,0 päeva ja mediaanne üldine elulemus 406,5 päeva. Kõigil patsientidel esines sümptomeid, mis vastasid olemuselt katumaksomabi toimemehhanismile, ning ohutusprofiil oli olemuselt võrreldav esimese intraperitoneaalse ravitsükli sümptomitega. Ülitundlikkusreaktsioone ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Katumaksomabi farmakokineetikat 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi katumaksomabi nelja intraperitoneaalse infusiooni ajal ja järel uuriti 13 patsiendil, kellel oli EpCAM-positiivsetest kartsinoomidest põhjustatud sümptomaatiline pahaloolumuline astsiit.

Uuringus osalejate vaheline varieeruvus oli suur. Plasma geomeetriline keskmine C_{max} oli ligikaudu 0,5 ng/ml (vahemikus 0 kuni 2,3) ja plasma geomeetriline keskmine AUC oli ligikaudu 1,7 päeva*ng/ml (vahemikus mõõdetavast alampiirist kuni 13,5-ni). Plasmast eliminatsiooni geomeetriline keskmine näiv lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 2,5 päeva (vahemikus 0,7 kuni 17).

Katumaksomabi leidis astsiidivedelikus ja plasmas. Selle kontsentratsioonid nii plasmas kui ka astsiidis suurenesid enamikul patsientidel kasutatud infusioonide ja annuste arvu suurenedes. Tasemed vereplasmas vähenesid pärast maksimaalse taseme saavutamist iga annusega.

Eirühmad

Uuringuid ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes ei põhjustanud katumaksomabi manustamine ebatavalise ega ravimiga seotud ägeda mürgistuse nähte ega paikse talumatuse nähte süste- või infusioonikohal. Katumaksomabi suure liigispetsiifilisuse tõttu on neil tulemustel siiski vähe väärtust.

Korduvtoksilisust, genotoksilisust, kartsinogeensust, reproduktsiooni- ja arengutoksilisust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumtsitraat
sidrunhappe monohüdraat
polüsorbaat 80
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast lahjendamist

Valmistatud infusioonilahus püsib füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilsena temperatuuril 2 °C...8 °C 48 tundi ja temperatuuril mitte üle 25 °C 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist lähtuvalt tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda kohe ei kasutata, vastutab säilitusaja ja säilitustingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see aeg ei tohi temperatuuril 2 °C...8 °C olla üldjuhul pikem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml infusioonilahuse kontsentrati süstelis (I tüüpi klaasist, silikoonitud), millel on (bromobutüülkummist) kolbkork ja Luer-sulgur (silikoonitud polüpropüleen ja polükarbonaat) koos otsakorgi (stüreenbutadieenkummi) ja kanüüliga; pakendis 1 tk.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hävitamine

Erinõuded puuduvad.

Vajalikud materjalid ja vahendid

Removabi lahjendamiseks ja manustamiseks võib kasutada ainult järgmisi Removabiga kokkusobivaid osi:

- 50 ml polüpropüleensüstlad
- polüetüleenist perfusioonivoolikud sisediametriga 1 mm ja pikkusega 150 cm
- polükarbonaadist infusiooniklapid/Y-ühendused
- polüuretaanist või polüuretaanist ja silikoonkattega kateetrid

Peale selle on vajalikud:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- täppis-perfusioonipump

Juhised lahjendamiseks enne manustamist

Removabi peab manustamiseks ette valmistama aseptilisi töövõtteid kasutav kvalifitseeritud tervishoiutöötaja. Süsteli välispind ei ole steriilne.

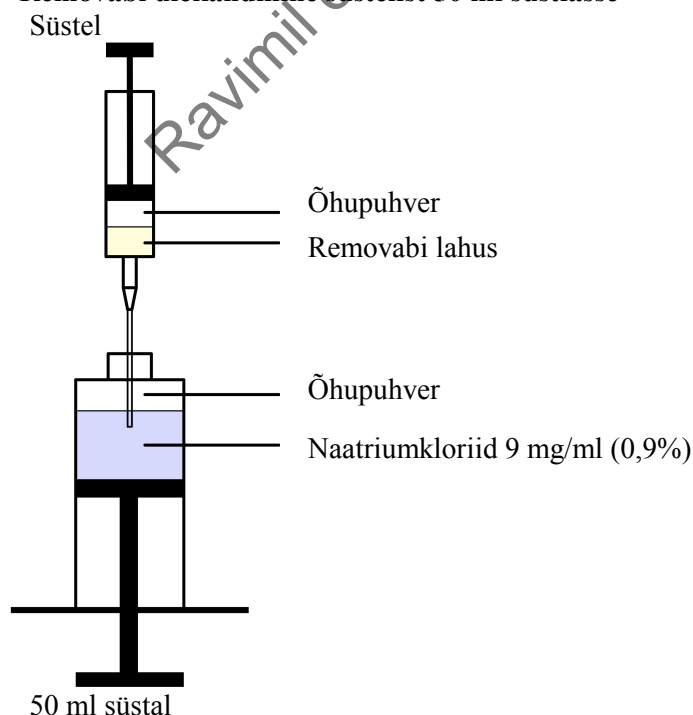
- Tõmmata olenevalt annusest 50 ml süstlaga välja sobiv kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (tabel 7).
- Jätta 50 ml süstlasse veel vähemalt 3 ml suurune õhupuhver.
- Hoides Removabi süstelit otsaga ülespidi, võtta sellelt otsakork ära.
- Kinnitada lisatud kanüül Removabi süsteli külge. Iga süsteli jaoks kasutada uut kanüüli.

- Pista süsteli kanüül läbi 50 ml süstla ava, et kanüül kastuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse (joonis 2).
- Süstida kogu süstla sisu (Removabi kontsentraat koos õhupuhvriga) süstelist otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.
- MITTE tõmmata süsteli loputamiseks kolvivart tagasi, et vältida saastumist ja tagada õige koguse väljutamine.
- Panna 50 ml süstlale kork peale ja segada lahust ettevaatlikult loksutades. Eemaldada 50 ml süstlast sellesse jäänud õhumullid.
- Removabi pappkarbi siseküljele kinnitatud eemaldatav kleebis tekstiga “Lahjendatud Removab. Ainult intraperitoneaalne.” tuleb kinnitada 50 ml süstla peale, mis sisaldab lahjendatud Removabi intraperitoneaalse infusiooni lahust. See ettevaatusabinõu on vajalik selleks, et tagada Removabi infundeerimine ainult intraperitoneaalse manustamisviisi kaudu.
- Sisestada 50 ml süstal infusioonipumpa.

Tabel 7 Removabi intraperitoneaalse infusioonilahuse valmistamine

Infusiooni järjekorranumber/ annus	Removabi süstelite arv		Removab infusiooni- lahuse kontsentraadi kogus kokku	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus	Lõplik kogus manustamiseks
	10-mikrogrammine süstel	50-mikrogrammine süstel			
1. infusioon 10 mikrogrammi	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusioon 20 mikrogrammi	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusioon 50 mikrogrammi		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusioon 150 mikrogrammi		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Joonis 2 Removabi ülekandmine süstelist 50 ml süstlasse



Manustamisviis

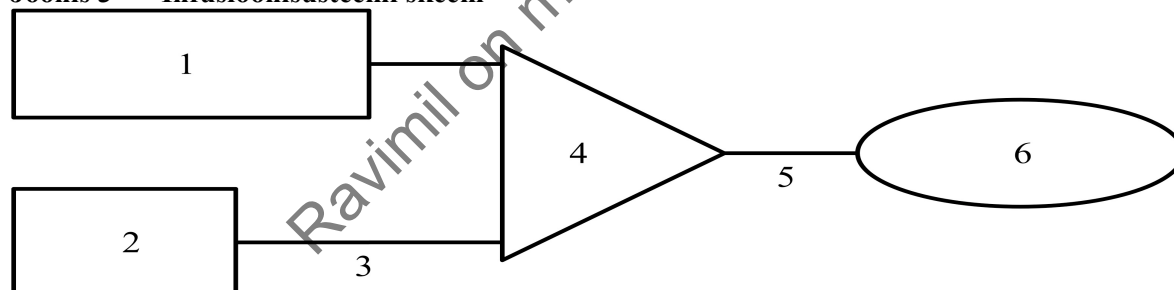
Intraperitoneaalseks manustamiseks kasutatava kateetri paigaldab ultraheliaparaadi abil intraperitoneaalse manustamise protseduurides kogenud arst. Kateetrit kasutatakse astsiidi drenimiseks ning lahjendatud Removabi ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infundeerimiseks. Soovitav on jätta kateeter kogu raviperioodiks kõhuõõnde. Selle võib eemaldada viimasele infusioonile järgneval päeval.

Iga kord enne Removabi manustamist tuleb astsiidivedelik drenida kuni spontaanse voolu lõppemiseni või sümptomite leevendumiseni (vt lõik 4.4). Seejärel infundeeritakse antikeha kõhuõõnes laialijaotumise soodustamiseks iga kord enne Removabi manustamist 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Removabi tuleb manustada intraperitoneaalselt vähemalt 3-tunnise infusiooni jooksul järgmise püsiinfusioonipumba süsteemi abil:

- paigaldada lahjendatud Removabi infusioonilahust sisaldav 50 ml süstal täppispumpa;
- eeltäita täppispumba ühendatud perfusioonivoolikute süsteem Removabi lahjendatud infusioonilahusega. Perfusiooniliini siseläbimõõt peab olema 1 mm ja pikkus 150 cm;
- ühendada perfusiooniliin Y-ühendusse;
- infundeerida kateetri perfusiooniharu infusiooniklapi/Y-ühenduse kaudu üheaegselt Removabi iga manustamiskorraga 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust;
- reguleerige pumba kiirust manustatava koguse ja kavandatud infusiooniaja järgi;
- kui lahjendatud Removabi lahusega 50 ml süstal on tühi, asendatakse see samades tingimustes perfusiooniharust tühimahu (ligikaudu 2 ml) eemaldamiseks 50 ml süstlaga, mis sisaldab 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Ülejäänud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse võib ära visata;
- sulgeda kateeter järgmise infusioonini;
- viimasele infusioonile järgneval päeval drenida astsiiti kuni spontaanse voolu lõppemiseni. Seejärel võib kateetri eemaldada.

Joonis 3 Infusioonisüsteemi skeem



- 1 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Removabi i.p. infusioonilahus**
- 3 Perfusiooniliin (sisediameter 1 mm, pikkus 150 cm)**
- 4 Infusiooniklapp**
- 5 Perfusiooniliin**
- 6 Kateeter**

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/512/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 20/04/2009

Müügi loa viimase uuendamise kuupäev: 18/12/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**Karp: Removab 10 mikrogrammi****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Removab 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Katumaksomab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 10 mikrogrammi katumaksomabi 0,1 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.
1 süstel.
1 steriilne kanüül

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intraperitoneaalne pärast lahendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/512/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blister: Removab 10 mikrogrammi****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Removab 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Katumaksomab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Neovii Biotech GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1 süstel

Ainult intraperitoneaalne pärast lahjendamist. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ravimilõpp müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel: Removab 10 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Removab 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Katumaksomab
Ainult intraperitoneaalne pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHKUTE JÄRGI

0,1 ml

6. MUU

Neovii Biotech GmbH

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp: Removab 50 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Removab 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Katumaksomab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mikrogrammi katumaksomabi 0,5 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

3. ABIAINED

Naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.
1 süstel.
1 steriilne kanüül

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intraperitoneaalne pärast lahendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/512/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**Blister: Removab 50 mikrogrammi****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Removab 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Katumaksomab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Neovii Biotech GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1 süstel

Ainult intraperitoneaalne pärast lahjendamist. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

Ravimilõn müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel: Removab 50 mikrogrammi

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Removab 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Katumaksomab
Ainult intraperitoneaalne pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

Neovii Biotech GmbH

**HOIATAV TEKST EEMALDATAVALE KLEEBISELE, MIS TULEB KINNITADA
LAHJENDATUD REMOVABI INFUSIOONILAHUST SISALDAVA 50 ML SÜSTLA PEALE**

(karbi osa)

Lahjendatud Removab.

Ainult intraperitoneaalne.

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Removab 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat Katumaksomab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Removab ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Removabi kasutamist
3. Kuidas Removabi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Removabi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Removab ja milleks seda kasutatakse

Removab sisaldab toimeainena katumaksomabi, mis on monoklonaalne antikeha. See tunneb ära vähirakkude pinnal oleva valgu ja koondab immuunsüsteemi rakud neid hävitama.

Removabi kasutatakse pahaloomulise astsiidi raviks, kui tavapärast ravi ei ole võimalik või ei ole enam efektiivne kasutada. Pahaloomuline astsiit on vedeliku kogunemine kõhuõõnde (peritoneaalõõnde) teatavate vähivormide korral.

2. Mida on vaja teada enne Removabi kasutamist

Ärge kasutage Removabi

- kui olete katumaksomabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline roti-hiire valkude suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Removabi kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Tähtis on öelda arstile, kui teil on mõni allpool loetletud seisunditest:

- kõhuõõnde on kogunenud väljadreenimata vedelikku;
- käed ja jalad külmetavad, uimasus, raskused urineerimisega, südametegevuse kiirenemine ja nõrkus (verehulga vähenemise sümptomid);
- kehakaalu tõus, nõrkus, hingeldus ja vedelikupeetus (vere proteiinisalduse vähenemise sümptomid);
- pearinglus ja minestamistunne (madala vererõhu sümptomid);
- südame ja vereringe häired;
- neeru- või maksaprobleemid;
- nakkus.

Enne Removabi kasutamise alustamist kontrollib arst teie:

- kehamassiindeksit (BMI), mis sõltub teie pikkusest ja kaalust;
- Karnofsky indeksit, millega mõõdetakse teie üldist toimetulekuvõimet.

Selle ravimi kasutamiseks peab teie kehamassiindeks olema üle 17 (pärast astsiidivedeliku dreenimist) ja Karnofsky indeks üle 60.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed ja kõhuvalu on väga sagedad (vt lõik 4). Removabist põhjustatud palaviku, valu või põleviku vähendamiseks antakse teile muid ravimeid (vt lõik 3).

Lapsed ja noorukid

Removabi ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Removab

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Removabi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad manustamise ajal või järel näiteks sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus või külmavärinad, ei tohi enne nende kadumist autot juhtida ega masinaid käsitseda.

3. Kuidas Removabi kasutada

Removabi määratakse teile kvalifitseeritud, vähiravi kogemusega arsti järelevalve all. Pärast Removabi manustamist jälgitakse teid arsti valitud viisil.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal võidakse teile anda muid ravimeid Removabi põhjustatud palaviku, valu või põletiku vähendamiseks.

Removabi manustatakse 4 intraperitoneaalse infusioonina, suurenevate annustega (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi), kusjuures infusioonipäevade vahele peab jääma vähemalt 2 infusioonivaba kalendripäeva (saate näiteks infusiooni 0., 3., 7., 10. päeval). Infusioon tuleb manustada püsiva kiirusega ja vähemalt 3 tunni jooksul. Raviperiood ei tohi kokku ületada 20 päeva.

Teie kõhuõõnde paigaldatakse kogu ravi ajaks, kuni viimase infusiooni järgse päevani (intraperitoneaalne) kateter.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Removabi kõige sagedamini esinevad tõsised kõrvaltoimed on seotud infusiooni ning seedetraktiga (magu ja soolestik).

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed

Rohkem kui 1 kasutajal 10st esineb (väga sage) Removabi infusiooni ajal ja selle järgselt tõenäoliselt infusiooniga seotud kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini esinevad infusiooniga seotud kõrvaltoimed, mis on enamasti kerged kuni mõõdukad, on palavik, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine.

Nende sümptomite esinemisel teavitage viivitamatult oma arsti. Teie arst võib kaaluda Removabi infusiooni kiiruse vähendamist või määrata teile nende sümptomite vähendamiseks lisaravi.

Kuni 4 patsiendil 100st võib välja kujuneda sümptomite kompleks, sh ülikiired südamelöögid, palavik ja õhupuudus. Need sümptomid tekivad tavaliselt kuni 24 tunni möödumisel Removabi infusioonist ning võivad osutuda eluohtlikuks, kuid neid saab lisameetmetega edukalt ravida.

Nende sümptomite esinemisel rääkige viivitamatult oma arstiga, sest need kõrvaltoimed nõuavad kohest abi ja ravi.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Seedetrakti reaktsioonid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus esinevad rohkem kui 1 patsiendil 10st (väga sage), aga need on enamasti kerged kuni mõõdukad ja alluvad hästi lisaravile.

Nende sümptomite esinemisel teavitage palun esimesel võimalusel oma arsti. Teie arst võib kaaluda Removabi infusiooniiruse vähendamist või määrata teile nende sümptomite vähendamiseks lisaravi.

Muud tõsised kõrvaltoimed

Väga sagedad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- väsimus

Sagedad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- isu kadumine
- dehüdratsioon
- punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- kaltsiumi ja naatriumi vähenemine veres
- väga kiire südametegevus
- kõrge või madal vererõhk
- kõhuvalu koos roojamisraskuste või soolesulgusega, kõhukinnisus
- hingeldamine
- vedeliku kogunemine kopsude ümbruses, põhjustades valu rindkeres ja hingeldust
- sapiteede põletik
- nahapunetus, lööve
- väga kiire südametegevus, palavik, õhupuudus, nõrkustunne või uimasus
- põletiku mediaatorite vabanemisest tulenevate reaktsioonide kogum
- üldise tervisliku seisundi halvenemine, üldine halb enesetunne ja nõrkus
- vedelikupeetus
- ülitundlikkus

Aeg-ajalt esinevad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- sääarte tagaküljel nahaalused mügarad, mis võivad muutuda haavanditeks ja jätta arme
- põletik ja valu või põletus- ja kipitustunne kateetri ümbruse piirkonnas
- vere trombotsüütide taseme vähenemine, verehüübeprobleemid
- mao- või sooleverejooks, mida näitab veriokse või punane või must väljaheide
- nahareaktsioon, raske allergiline nahareaktsioon (dermatiit)
- krambid
- kopsuprobleemid, sealhulgas tromb kopsus
- vere madal hapnikusisaldus
- raskekujulised neeruprobleemid
- ekstravasatsioon (manustatava ravimi soovimatu leke intraperitoneaalsest kateetrisüsteemist ümbritsevasse koesse)

Nende sümptomite esinemisel teavitage palun esimesel võimalusel oma arsti. Mõned neist sümptomitest võivad vajada arstiabi.

Muud kõrvaltoimed

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- valu
- valgeliblede taseme vähenemine või tõus

- kaaliumisisalduse vähenemine veres
- valgutaseme vähenemine veres
- vere bilirubiinitaseme tõus
- peapööritus (keerlemistunne)
- seedehäire, maohäired, kõrvetised, kõhu paisumise tunne, kõhupuhitus, suukuivus
- gripilaadsed sümptomid
- pearinglus või peavalu
- valu rindkeres
- suurenenud higistamine
- infektsioonid
- uriini valgusisalduse suurenemine
- seljavalu, lihas- ja liigesevalud
- ärevustunne ja unehäired
- sügelev lööve või nahapõletik
- nahapunetus kateetri ümbruses
- õhetus
- köha

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Removabi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

Valmistatud infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Removab sisaldab

- Toimeaine on katumaksomab (10 mikrogrammi 0,1 ml-s, millele vastab 0,1 mg/ml).
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Removab välja näeb ja pakendi sisu

Removabi turustatakse selge ja värvitu infusioonilahuse kontsentratsioonina süstelis koos kanüüliga. Pakendis 1 tk.

Müügiloa hoidja ja tootja

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Teavet Removabi lahjendamise ja manustamise kohta vt lõigust 6.6 ravimi omaduste kokkuvõttes, mis sisaldub igas Removab 10 mikrogrammi ja Removab 50 mikrogrammi pakendis.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Removab 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat Katmaksomab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Removab ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Removabi kasutamist
3. Kuidas Removabi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Removabi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Removab ja milleks seda kasutatakse

Removab sisaldab toimeainena katmaksomabi, mis on monoklonaalne antikeha. See tunneb ära vähirakkude pinnal oleva valgu ja koondab immuunsüsteemi rakud neid hävitama.

Removabi kasutatakse pahaloomulise astsiidi raviks, kui tavapärast ravi ei ole võimalik või ei ole enam efektiivne kasutada. Pahaloomuline astsiit on vedeliku kogunemine kõhuõõnde (peritoneaalõõnde) teatavate vähivormide korral.

2. Mida on vaja teada enne Removabi kasutamist

Ärge kasutage Removabi

- kui olete katmaksomabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete allergiline roti-hiire valkude suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Removabi kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Tähtis on öelda arstile, kui teil on mõni allpool loetletud seisunditest:

- kõhuõõnde on kogunenud väljadreenimata vedelikku;
- käed ja jalad külmetavad, uimasus, raskused urineerimisega, südametegevuse kiirenemine ja nõrkus (verehulga vähenemise sümptomid);
- kehakaalu tõus, nõrkus, hingeldus ja vedelikupeetus (vere proteiinisalduse vähenemise sümptomid);
- pearinglus ja minestamistunne (madala vererõhu sümptomid);
- südame ja vereringe häired;
- neeru- või maksaprobleemid;
- nakkus.

Enne Removabi kasutamise alustamist kontrollib arst teie:

- kehamassiindeksit (BMI), mis sõltub teie pikkusest ja kaalust;
- Karnofsky indeksit, millega mõõdetakse teie üldist toimetulekuvõimet.

Selle ravimi kasutamiseks peab teie kehamassiindeks olema üle 17 (pärast astsiidivedeliku dreenimist) ja Karnofsky indeks üle 60.

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed ja kõhuvalu on väga sagedad (vt lõik 4). Removabist põhjustatud palaviku, valu või põleviku vähendamiseks antakse teile muid ravimeid (vt lõik 3).

Lapsed ja noorukid

Removabi ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Removab

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Removabi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekivad manustamise ajal või järel näiteks sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus või külmavärinad, ei tohi enne nende kadumist autot juhtida ega masinaid käsitseda.

3. Kuidas Removabi kasutada

Removabi määratakse teile kvalifitseeritud, vähiravi kogemusega arsti järelevalve all. Pärast Removabi manustamist jälgitakse teid arsti valitud viisil.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal võidakse teile anda muid ravimeid Removabi põhjustatud palaviku, valu või põletiku vähendamiseks.

Removabi manustatakse 4 intraperitoneaalse infusioonina, suurenevate annustega (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammi), kusjuures infusioonipäevade vahele peab jääma vähemalt 2 infusioonivaba kalendripäeva (saate näiteks infusiooni 0., 3., 7., 10. päeval). Infusioon tuleb manustada püsiva kiirusega ja vähemalt 3 tunni jooksul. Raviperiood ei tohi kokku ületada 20 päeva.

Teie kõhuõõnde paigaldatakse kogu ravi ajaks, kuni viimase infusiooni järgse päevani (intraperitoneaalne) kateter.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Removabi kõige sagedamini esinevad tõsised kõrvaltoimed on seotud infusiooni ning seedetraktiga (magu ja soolestik).

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed

Rohkem kui 1 kasutajal 10st esineb (väga sage) Removabi infusiooni ajal ja selle järgselt tõenäoliselt infusiooniga seotud kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini esinevad infusiooniga seotud kõrvaltoimed, mis on enamasti kerged kuni mõõdukad, on palavik, külmavärinad, iiveldus ja oksendamine.

Nende sümptomite esinemisel teavitage viivitamatult oma arsti. Teie arst võib kaaluda Removabi infusiooni kiiruse vähendamist või määrata teile nende sümptomite vähendamiseks lisaravi.

Kuni 4 patsiendil 100st võib välja kujuneda sümptomite kompleks, sh ülikiired südamelöögid, palavik ja õhupuudus. Need sümptomid tekivad tavaliselt kuni 24 tunni möödumisel Removabi infusioonist ning võivad osutuda eluohtlikuks, kuid neid saab lisameetmetega edukalt ravida.

Nende sümptomite esinemisel rääkige viivitamatult oma arstiga, sest need kõrvaltoimed nõuavad kohest abi ja ravi.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Seedetrakti reaktsioonid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus esinevad rohkem kui 1 patsiendil 10st (väga sage), aga need on enamasti kerged kuni mõõdukad ja alluvad hästi lisaravile.

Nende sümptomite esinemisel teavitage palun esimesel võimalusel oma arsti. Teie arst võib kaaluda Removabi infusiooniiruse vähendamist või määrata teile nende sümptomite vähendamiseks lisaravi.

Muud tõsised kõrvaltoimed

Väga sagedad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- väsimus

Sagedad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- isu kadumine
- dehüdratsioon
- punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- kaltsiumi ja naatriumi vähenemine veres
- väga kiire südametegevus
- kõrge või madal vererõhk
- kõhuvalu koos roojamisraskuste või soolesulgusega, kõhukinnisus
- hingeldamine
- vedeliku kogunemine kopsude ümbruses, põhjustades valu rindkeres ja hingeldust
- sapiteede põletik
- nahapunetus, lööve
- väga kiire südametegevus, palavik, õhupuudus, nõrkustunne või uimasus
- põletiku mediaatorite vabanemisest tulenevate reaktsioonide kogum
- üldise tervisliku seisundi halvenemine, üldine halb enesetunne ja nõrkus
- vedelikupeetus
- ülitundlikkus

Aeg-ajalt esinevad tõsised kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- sääarte tagaküljel nahaalused mügarad, mis võivad muutuda haavanditeks ja jätta arme
- põletik ja valu või põletus- ja kipitustunne kateetri ümbruse piirkonnas
- vere trombotsüütide taseme vähenemine, verehüübeprobleemid
- mao- või sooleverejooks, mida näitab veriokse või punane või must väljaheide
- nahareaktsioon, raske allergiline nahareaktsioon (dermatiit)
- krambid
- kopsuprobleemid, sealhulgas tromb kopsus
- vere madal hapnikusisaldus
- raskekujulised neeruprobleemid
- ekstravasatsioon (manustatava ravimi soovimatu leke intraperitoneaalsest kateetrisüsteemist ümbritsevasse koesse)

Nende sümptomite esinemisel teavitage palun esimesel võimalusel oma arsti. Mõned neist sümptomitest võivad vajada arstiabi.

Muud kõrvaltoimed

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- valu
- valgeliblede taseme vähenemine või tõus

- kaaliumisisalduse vähenemine veres
- valgutaseme vähenemine veres
- vere bilirubiinitaseme tõus
- peapööritus (keerlemistunne)
- seedehäire, maohäired, kõrvetised, kõhu paisumise tunne, kõhupuhitus, suukuivus
- gripilaadsed sümptomid
- pearinglus või peavalu
- valu rindkeres
- suurenenud higistamine
- infektsioonid
- uriini valgusisalduse suurenemine
- seljavalu, lihas- ja liigesevalud
- ärevustunne ja unehäired
- sügelev lööve või nahapõletik
- nahapunetus kateetri ümbruses
- õhetus
- köha

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Removabi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast tähti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalmahutis. Hoida valguse eest kaitstult.

Valmistatud infusioonilahus tuleb kohe ära kasutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Removab sisaldab

- Toimeaine on katumaksomab (50 mikrogrammi 0,5 ml-s, millele vastab 0,1 mg/ml).
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, sidrunhappe monohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Removab välja näeb ja pakendi sisu

Removabi turustatakse selge ja värvitu infusioonilahuse kontsentratsioonina süstelis koos kanüüliga. Pakendis 1 tk.

Müügiloo hoidja ja tootja

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Teavet Removabi lahjendamise ja manustamise kohta vt lõigust 6.6 ravimi omaduste kokkuvõttes, mis sisaldub igas Removab 10 mikrogrammi ja Removab 50 mikrogrammi pakendis.

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

MÜÜGILOA ÜHE TÄIENDAVA UUENDAMISE ALUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

- **Müügiloa ühe täiendava uuendamise alused**

Pärast esmase müügiloa väljastamist kättesaadavaks saanud andmete põhjal leiab inimravimite komitee, et Removabi kasu ja riski suhe on endiselt positiivne, kuid peab vajalikuks hoolikalt jälgida selle ohutusprofiili järgmistel põhjustel:

- ebamäärasead teadmised harvaesinevate kõrvaltoimete kohta, sest ohutusalane andmebaas on Removabiga ravitud patsientide vähesuse tõttu ikka veel väga piiratud.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee Removabi ohutusprofiili põhjal, mille tõttu on nõutav perioodiliste ohutusuannete esitamine üks kord aastas, et müügiloa hoidja peab esitama 5 aasta pärast veel ühe täiendava uuendamistaotluse.

Ravimil on müügiluba lõppenud