

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Removab 10 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mikrogrammaa katumaksomabia* 0,1 ml:ssa liuosta mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

*rotan ja hiiren hybridi IgG2 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rotan ja hiiren hybridi-hybridoomasolulinjassa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Removabia käytetään malignin askiteksen intraperitoneaaliseen hoitoon aikuisilla, joilla on EpCAM-positiivisia karsinomia, silloin, kun tavanomaista hoitoa ei ole saatavilla tai kun se ei enää ole mahdollinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Removab tulee antaa antineoplastisten lääkeaineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ennen vatsaonteloon annettavaa infuusiota suositellaan analgeettisten / antipyreettisten / ei-steroidaalisten antiflogististen lääkevalmisteiden antamista esilääkityksenä (ks. kohta 4.4).

Removabin annostusohjelma koostuu seuraavista neljästä vatsaonteloon annettavasta infuusiosta:

- | | |
|----------|-----------------------------|
| 1. annos | 10 mikrogrammaa päivänä 0 |
| 2. annos | 20 mikrogrammaa päivänä 3 |
| 3. annos | 50 mikrogrammaa päivänä 7 |
| 4. annos | 150 mikrogrammaa päivänä 10 |

Removab on annettava vakionopeudella infuusiona vatsaonteloon siten, että sen infuusioaika on vähintään 3 tuntia. Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut infuusioajat olivat 3 tuntia ja 6 tuntia. Näistä neljästä annoksesta ensimmäisen kohdalla voidaan harkita 6 tunnin infuusioaikaa potilaan terveydentilasta riippuen.

Infuusiopäivien välillä on oltava vähintään kaksi päivää, joina infuusiota ei anneta. Infuusiopäivien väliä voidaan pidentää, jos vakavia haittavaikutuksia ilmenee. Kokonaishoitoajan ei tule olla pitempi kuin 20 päivää.

Tarkkailu

Potilaan riittävä tarkkailu Removab-infuusion päättymisen jälkeen on suositeltavaa. Keskeisessä tutkimuksessa tutkimuspotilaita tarkkailtiin 24 tunnin ajan jokaisen infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Maksan toiminnan häiriöt

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan vaikeampia kuin kohtalaisia maksahäiriöitä ja / tai joilla yli 70 % maksasta on metastasoitunut ja / tai joilla on porttilaskimon tromboosi / tukkeuma, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista katumaksomabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminnan häiriöt

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan vaikeampia kuin lieviä munuaishäiriöitä, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista katumaksomabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Removab-valmistetta pediatrien potilaiden myönnetyn käyttöaiheen hoidossa.

Antotapa

Removabia saa antaa **vain infuusiona vatsaonteloon**.

Removabia **ei saa** antaa boluksena vatsaonteloon tai minkään muun antoreitin kautta.

Lisätietoja käytettävästä perfuusiojärjestelmästä: ks. kohta 4.4.

Ennen lääkkeen antoa huomioon otettavat varotoimet

Ennen Removabin antamista infuusiokonsentraatti liuosta varten laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen injektiota varten. Laimennettu Removab-infuusioliuos annetaan vatsaonteloon vakionopeudella infuusiona sopivaa pumppujärjestelmää käyttäen..

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys hiiren ja / tai rotan proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Removabia **ei saa** antaa boluksena eikä mitään muuta reittiä kuin intraperitoneaalisesti.

Sytokiinin vapautumiseen liittyvät oireet

Koska tulehdusta voimistavien ja sytotoksisten sytokiinien vapautuminen alkaa katumaksomabin sitoutuessa immuuni- ja kasvainsoluihin, sytokiiniin liittyviä kliinisiä oireita kuten kuumetta, pahoinvointia, oksentelua ja vilunväristyksiä on raportoitu hyvin yleisesti Removabin antamisen aikana ja jälkeen (ks. kohta 4.8). Hengenahdistusta ja hypo- / hypertensiota havaitaan yleisesti. Malignista askiteksesta kärsiville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annettiin 1 000 mg parasetamolia laskimonsisäisesti rutiinisti ennen Removab-infuusiota kivun ja kuumeen hallintaan. Tästä esilääkityksestä huolimatta potilaat saivat ylläluvattuja haittavaikutuksia, jotka vastasivat voimakkuudeltaan korkeintaan astetta 3 US National Cancer Instituten CTCAE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0 mukaan. Muuta standardinmukaista esilääkitystä tai lisälääkitystä analgeettisillä / antipyreettisillä / ei-steroidaalisilla antiflogistisilla lääkevalmisteilla suositellaan.

Yleinen tulehdusreaktio-oireyhtymä (SIRS), jota saattaa yleisesti ilmetä myös katumaksomabin käytön yhteydessä sen toimintamekanismin seurauksena, kehittyy yleensä 24 tunnin kuluessa Removab-infuusion jälkeen oireinaan kuume, takykardia, takypnea ja leukosytoosi (ks. kohta 4.8).

Tavanomainen hoito tai esilääkitys, esim. analgeetti / antipyreetti / ei-steroidaalinen antiflogistinen aine, on tarkoituksenmukaista riskin rajoittamiseksi.

Vatsakipu

Vatsakipua raportoitiin haittavaikutuksena yleisesti. Tämän ohimenevän vaikutuksen ajatellaan johtuvan osittain intraperitonealisesta antoreitistä.

Suorituskyky ja BMI

Removab-hoitoa varten potilaalla pitää olla vakaa yleistila, jota ilmaisevat painoindeksi (BMI) > 17 (mitataan askitesnesteen dreneerauksen jälkeen) ja Karnofskyn indeksi > 60.

Akuutit infektiot

Immuunijärjestelmän toimintaa haittaavien tekijöiden esiintyessä, erityisesti jos potilaalla on akuutti infektio, ei ole suositeltavaa antaa Removabia.

Askiteksen dreneeraus

Jotta verenkierron ja munuaisten vakaa toiminta voitaisiin varmistaa, Removab-hoidon edellytys on vatsaonteloon kerääntyneen nesteen poistaminen asianmukaisilla lääketieteellisillä hoitotavoilla. Näihin tulee vähintään kuulua vatsaonteloon kerääntyneen nesteen dreneeraus spontaanin virtauksen pysähtymiseen tai oireiden lievittymiseen asti, ja tarvittaessa korvaava tukihoido kristalloideilla ja / tai kolloideilla.

Potilaat, joilla on hemodynaamista vajaatoimintaa, ödeemaa tai hypoproteinemiaa

Verimäärä, veren proteiini, verenpaine, syke ja munaisten toiminta on arvioitava ennen jokaista Removab-infuusiota. **Sellaiset tilat kuin hypovolemia, hypoproteinemia, hypotensio, verenkiertojärjestelmän dekompenzaatio ja akuutti munuaisten vajaatoiminta on hoidettava tasapainoon ennen jokaista Removab-infuusiota.**

Maksan vajaatoiminta tai portilaskimon tromboosi / tukkeuma

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan suurempi kuin kohtalainen maksan vajaatoiminta ja / tai joilla yli 70 % maksasta on metastasoitunut ja / tai joilla on portilaskimon tromboosi / tukkeuma, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista Removabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan suurempi kuin lievä munuaisten vajaatoiminta, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista Removabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja katumaksomabin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3). Removabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö katumaksomabi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Removab-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja katmaksomabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Removabilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaita, jotka huomaavat itsellään infuusion liittyviä oireita, tulisi neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita kunnes oireet hellittävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lääkkeen haittavaikutukset ovat peräisin integroidusta turvallisuusanalyysistä, joka käsitti 12 kliinistä tutkimusta. Näissä tutkimuksissa annettiin katmaksomabia vatsaonteloon 728 potilaalle, joista 293 potilaalle 6 tunnin ja 435 potilaalle 3 tunnin infuusiona.

Removabin yleiselle turvallisuusprofiilille ovat tyypillisiä sytokiinin vapautumiseen liittyvät oireet ja ruoansulatuskanavan reaktiot.

Sytokiinien vapautumiseen liittyvät reaktiot: SIRS, potentiaalisesti hengenvaarallinen takykardian, kuumeen ja/tai hengenahdistuksen yhdistelmä, voi kehittyä 24 tunnin kuluessa katmaksomabi-infuusion jälkeen ja korjaantuu oireenmukaisella hoidolla. Muita sytokiinin vapautumiseen liittyviä reaktioita, kuten esimerkiksi voimakkuudeltaan CTCAE-asteen 1 ja 2 (US National Cancer Institute, versio 4.0) mukaista kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia ja oksentelua, on raportoitu hyvin yleisesti. Nämä oireet heijastavat katmaksomabin toimintamekanismia ja ovat yleensä täysin reversiibeilejä.

Ruoansulatuskanavan reaktiot, kuten esimerkiksi vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat hyvin yleisiä ja niiden CTCAE-aste on yleensä 1 tai 2 mutta niitä on havaittu myös korkeamman asteisina ja ne lievittyvät riittävällä oireenmukaisella hoidolla.

Katmaksomabin turvallisuusprofiilit käytettäessä 3 tunnin infuusioaikaa verrattuna 6 tunnin infuusioaikaan ovat yleisesti ottaen toisiaan vastaavat luonteen, esiintymistiheyden ja vaikeuden suhteen.. Kun valmistetta annettiin 3 tunnin välein, joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheyden havaittiin lisääntyvän, mukaan lukien vilunväristykset ja hypotensio (asteet 1 / 2), ripuli (kaikki asteet) ja väsymys (aste 1 / 2).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyysryhmät on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Taulukko 1 Katmaksomabihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Infektiot	
<i>Yleinen</i>	Infektio.
<i>Melko harvinainen</i>	Erythema induratum*, välineeseen liittyvä infektio*.
Veri ja imukudos	
<i>Yleinen</i>	Anemia*, lymfopenia, leukosytoosi, neutrofilia.
<i>Melko harvinainen</i>	Trombosytopenia*, koagulopatia*.
Immuunijärjestelmä	
<i>Yleinen</i>	Sytokiinien vapautumissyndrooma*, yliherkkyys*.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Yleinen</i>	Vähentynyt ruokahalu* / anoreksia, dehydraatio*, hypokalemia, hypoalbuminemia, hyponatremia*, hypokalsemia*, hypoproteinemia.
Psyykkiset häiriöt	
<i>Yleinen</i>	Ahdistus, unettomuus.

Hermosto	
<i>Yleinen</i>	Päänsärky, huimaus.
<i>Melko harvinainen</i>	Kouristus*.
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Yleinen</i>	Huimaus (vertigo).
Sydän	
<i>Yleinen</i>	Takykardia *, ml. sinustakykardia.
Verisuonisto	
<i>Yleinen</i>	Hypotensio*, hypertensio*, punoitus.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen</i>	Hengenahdistus*, keuhkopussin nestekertymä*, yskä.
<i>Melko harvinainen</i>	Keuhkoembolia*, hypoksia*.
Ruoansulatuselimistö	
<i>Hyvin yleinen</i>	Vatsakipu*, pahoinvointi*, oksentelu*, ripuli*.
<i>Yleinen</i>	Ummetus*, dyspepsia, vatsan pullottaminen, sub-ileus*, ilmavaivat, mahalaukun toiminnan häiriö, ileus*, gastroesofageaalinen refluksi, suun kuivuminen.
<i>Melko harvinainen</i>	Maha-suolistoverenvuoto*, suolentukkeuma*.
Maksa ja sappi	
<i>Yleinen</i>	Sappitietulehdus*, hyperbilirubinemia.
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Yleinen</i>	Ihottuma*, eryteema*, hyperhidroosi, kutina .
<i>Melko harvinainen</i>	Ihoreaktio*, allerginen ihotulehdus*.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Yleinen</i>	Selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu.
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Yleinen</i>	Proteinuria.
<i>Melko harvinainen</i>	Munuaisten äkillinen vajaatoiminta*.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Hyvin yleinen</i>	Kuume*, väsymys*, vilunväristykset*.
<i>Yleinen</i>	Kipu, voimattomuus*, yleinen tulehdusreaktio-oireyhtymä*, ödeema ml. ääreisturvotus*, yleiskunnon heikkeneminen*, rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus*, katetrin sijaintikohdan eryteema.
<i>Melko harvinainen</i>	Ekstravasaatio*, antokohdan tulehdus*.

* raportoitiin myös vakavina haittavaikutuksina.

alleviivatut: katso kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tässä sovelletaan seuraavia US National Cancer Instituten CTCAE-kriteerien (versio 4.0) määritelmiä:

CTCAE-aste 1 = lievä, CTCAE-aste 2 = kohtalainen, CTCAE-aste 3 = vaikea, CTCAE-aste 4 = henkeä uhkaava

Sytokiinien vapautumiseen liittyviä oireita, joiden voimakkuusaste on korkea

5,1 prosentilla potilaista pyreksia saavutti CTCAE-asteen 3. Myös seuraavat oireet saavuttivat saman voimakkuusasteen: sytokiinin vapautumissyndrooma (1,0 %), vilunväristykset (0,8 %), pahoinvointi (3,4 %), oksentelu (4,4 %), dyspnea (1,6 %) sekä hypo-/hypertensio (2,1 % / 0,8 %). Yhdellä

potilaalla (0,1 %) raportoitiin voimakkuudeltaan CTCAE-asteen 4 dyspneaa ja kolmella potilaalla (0,4 %) vastaavaa hypertensiota. Kipu- ja kuumeoireita voidaan parantaa tai välttää esilääkityksen avulla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yleinen tulehdusreaktio-oireyhtymä (SIRS)

3,8 %:lla potilaista havaittiin SIRS:in oireita 24 tunnin kuluessa katumaksomabi-infuusion jälkeen. Kolmella potilaalla (0,4 %) havaittiin voimakkuudeltaan CTCAE-asteen 4 oireita. Nämä reaktiot hävisivät oireenmukaisella hoidolla.

Vatsakipu

43,7 %:lla potilaista raportoitiin vatsakipua hättävänä vaikutuksena, joka 8,2 %:lla potilaista saavutti asteen 3, mutta se hävisi oireenmukaisella hoidolla.

Maksaentsyymit

Ohimenevää maksaentsyymiarvojen kohoamista havaittiin yleisesti Removab-valmisteen annon jälkeen. Yleisesti ottaen laboratorioparametrien muutokset eivät olleet kliinisesti relevantteja ja palautuivat useimmiten lähtötilanteen tasolle hoidon päätyttyä.

Lisädiagnostointia tai hoitoa on harkittava vain, jos arvojen suureneminen on kliinisesti relevanttia tai pysyvää.

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Potilaat, jotka saivat suositeltua annosta suuremman annoksen katumaksomabia, saivat vaikeampia (asteen 3) hättävistä vaikutuksista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, monoklonaaliset vasta-aineet; ATC-koodi: L01XC09

Vaikutusmekanismi

Katumaksomabi on kolmitoiminen rotan ja hiiren hybridi monoklonaalinen vasta-aine, joka on erityisesti tarkoitettu epiteelisolun adheesiomolekyyliä (EpCAM) ja CD3-antigeenia vastaan. EpCAM-antigeeni on yli-ilmentynyt useimmissa karsinoomissa (Taulukko 2). CD3 ilmentyy kypsissä T-soluissa T-solun reseptorin komponenttina. Kolmas toiminnallinen sitoutumiskohta katumaksomabin Fc-alueella mahdollistaa vuorovaikutuksen aksessoristen immuunisolujen kanssa Fcγ-reseptorien kautta.

Katumaksomabin sitoutumisominaisuuksien vuoksi kasvainsolut, T-solut ja aksessoriset immuunisolut tulevat lähelle toisiaan. Siten käynnistyy näiden yhteinen immuunireaktio kasvainsoluja vastaan. Tähän reaktioon sisältyy eri toimintamekanismeja kuten T-solun aktivaatio, vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen solutuho (ADCC), komplementtiriippuvainen solutuho (CDC) ja fagosytoosi. Tämä johtaa kasvainsolujen tuhoutumiseen.

Taulukko 2 EpCAM:n ilmentyminen relevanteimmissa askitesta aiheuttavissa syöpätyypeissä

	Kirjallisuustiedot		Retrospektiiviset tiedot tutkimuksesta IP-CAT-AC-03
Syöpätyyppi	EpCAM:ta ilmentävien kasvainten prosenttiosuus	EpCAM-positiivisten nestekertymien prosenttiosuus	EpCAM-positiivisten nestekertymien prosenttiosuus
Munasarja	90-92	79-100	98
Mahalaukku	96	75-100	100
Koolon	100	87-100	100
Haima	98	83-100	80
Rinta	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

*= Lobulaarinen rintasyöpä

Farmakodynaamiset vaikutukset

Katumaksomabin antitumoraalinen aktiivisuus on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*. Tehokasta katumaksomabivälitteistä kasvainsolujen tappamista *in vitro* havaittiin niiden kohdesolujen kohdalla, joilla oli EpCAM-antigeenin matala ja korkea ekspressio, riippumatta primaarisen kasvaimen tyypistä. Katumaksomabin antitumoraalinen aktiivisuus *in vivo* vahvistettiin immunologisesti kompromisoidussa munasarjasyövän hiirimallissa, jossa intraperitoneaalinen hoito katumaksomabilla ja ihmisen ääreisverenkierron mononuklearisoluilla viivästytti kasvaimen kehitystä.

Kliininen teho

Katumaksomabin teho osoitettiin kahdessa faasin III kliinisessä tutkimuksessa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana ei-valkoihoista alkuperää olevia potilaita.

IP-REM-AC-01

Keskeinen, kaksiahaarainen, satunnaistettu, avoin faasin II/III kliininen tutkimus 258 potilaalla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva symptomaattinen maligni askites. Näistä potilaista 170 satunnaistettiin katumaksomabihoitoon. Tässä tutkimuksessa verrattiin parasenteesiin yhdistettyä katumaksomabia pelkkään parasenteesiin (kontrolli).

Katumaksomabia käytettiin potilailla, kun tavanomaista hoitoa ei ollut saatavilla tai se ei ollut enää mahdollinen ja kun näiden potilaiden toimintakyky Karnofskyn asteikolla oli vähintään 60.

Katumaksomabia annettiin vatsaonteloon neljänä infuusiona suurenevina annoksina (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa) vastaavasti päivinä 0, 3, 7 ja 10 (katso kohta 4.2). Keskeisessä IP-REM-AC-01-tutkimuksessa 98,1 % potilaista otettiin sairaalaan ja heidän sairaalassa olonsa mediaani oli 11 vrk.

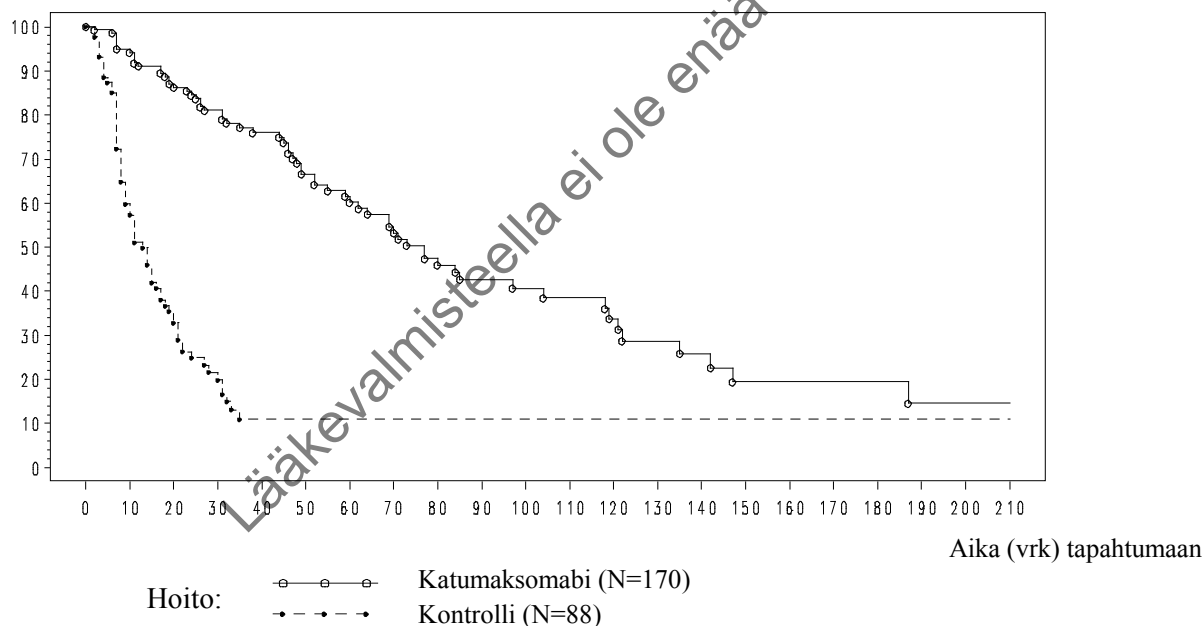
Tässä tutkimuksessa primaarinen tehon lopputapahtuma oli punktioton elinaika, joka oli yhdistetty lopputapahtuma, joka oli määritetty ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta tai kuolemaa, riippuen siitä, kumpi tapahtui ensin. Punktiotonta elinaikaa sekä aikaa, joka kului, ennen kuin tarvittiin ensimmäinen askitespunktio, koskevat tulokset on esitetty mediaanien ja riskisuhteiden (*hazard ratios*, HR) muodossa Taulukossa 3. Kaplan Meier-estimaatit ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen punktion tarvetta esitetään Kuvassa 1.

Taulukko 3 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 tehoa koskevat tulokset (punctioton elinaika ja aika ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta)

Muuttuja	Parasenteesi + katumaksomabi (N=170)	Parasenteesi (kontrolli) (N=88)
Punktioton elinaika		
Mediaani punktioton elinaika (vrk)	44	11
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[31; 49]	[9; 16]
p-arvo (log-rank test)	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)	0,310	
95%:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,228; 0,423]	
Aika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen		
Mediaaniaika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen (vrk))	77	13
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[62;104]	[9; 17]
p-arvo (log-rank test)	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)	0,169	
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,114; 0,251]	

Kuva 1 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 Kaplan-Maier-estimaatit ajaksi ennen ensimmäistä hoidollisen punktion tarvetta

Punctiotottoman ajan arvioitu todennäköisyys (%)



N: potilaiden lukumäärä hoitoryhmässä.

Parasenteesillä ja katumaksomabilla hoidetuilla potilailla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva maligni askites, hoidon teho oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkällä parasenteesillä hoidetuilla potilailla, kun tehoa tarkastellaan punctiotottoman elinajan ja ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen kuluneen ajan suhteen.

Tutkimuksen päättymisen jälkeen potilaita tarkkailtiin edelleen heidän elinikensä loppuun asti, jotta voitiin arvioida kokonaiselinaikaa (Taulukko 4).

Taulukko 4 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 kokonaiselinaika post study-vaiheessa

	Parasenteesi + katumaksomabi (N=170)	Parasenteesi (kontrolli) (N=88)
Riskisuhde (R)	0,798	
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,606; 1,051]	
6 kuukauden elossaoloprosentti	27,5 %	17,1 %
1 vuoden elossaoloprosentti	11,4 %	2,6 %
Kokonaiselinaikan mediaani (vrk)	72	71
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[61; 98]	[54; 89]
p-arvo (log-rank test)	0,1064	

Kontrollihaaran 88 potilaasta kaikkiaan 45 (51 %) siirtyi saamaan aktiivista katumaksomabihoitoa.

IP-CAT-AC-03

Tämä konfirmatorinen kaksiaarainen, satunnaistettu, avoin faasin IIIb tutkimus tehtiin 219 epiteelisyöpäpotilaalle, joilla oli hoidollista askitespunctiota vaatinut symptomaattinen maligni askites. Tutkimuksessa verrattiin katumaksomabia ja 25 mg prednisoloniesilääkitystä pelkkään katumaksomabiin. Katumaksomabia annettiin vatsaonteloon neljänä 3 tunnin pituisena infuusiona tasaisella nopeudella 10, 20, 50 ja 150 mikrogramman annoksina vastaavasti päivinä 0, 3, 7 ja 10 kummassakin ryhmässä. Potilasryhmä oli verrattavissa keskeiseen tutkimukseen.

Prednisoloniesilääkityksen vaikutusta turvallisuuteen ja tehoon arvioitiin tutkimalla primaarista turvallisuuden lopputapahtumaa, joka oli yhdistetty turvallisuuspistemäärä, ja toista primaarista tehon lopputapahtumaa, joka oli punktioton elinaika.

Yhdistetyllä turvallisuuspistemäärällä arvioitiin yleisimpien tunnettujen haittavaikutusten kuumeen, pahoinvoinnin, oksentelun ja vatsakivun esiintymistiheyttä ja vakavuutta kummassakin hoitoryhmässä. Prednisolonin anto esilääkityksenä ei vähentänyt näitä haittavaikutuksia.

Tässä tutkimuksessa primaarinen tehon lopputapahtuma oli punktioton elinaika, joka oli yhdistetty lopputapahtuma, joka oli määritetty ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunctioiden tarvetta tai kuolemaa riippuen siitä, kumpi tapahtui ensin (identtinen keskeisen tutkimuksen kanssa).

Taulukko 5 Tutkimuksen IP-CAT-AC-03 tehoa koskevat tulokset (punktioton elinaika ja aika ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta)

Muuttuja	Katumaksomabi + prednisoloni (N=111)	Katumaksomabi (N=108)	Yhdistetty populaatio (N=219)
Punktioton elinaika			
Mediaani punktioton elinaika (vrk)	30	37	35
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-arvo (log-rank test)	0,402		
Riskisuhde (HR) (katumaksomabi vs. katumaksomabi + prednisoloni)	1,130		
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,845; 1,511]		
Aika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen			
Mediaaniaika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen (vrk)	78	102	97
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-arvo (log-rank test)	0,599		
Riskisuhde (HR) (katumaksomabi vs. katumaksomabi + prednisoloni)	0,901		
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,608; 1,335]		

Toissijaisena tehon päätetapahtumana arvioitiin kokonaiselinaika (Taulukko 6).

Taulukko 6 Tutkimuksen IP-CAT-AC-03 kokonaiselinaika post study -vaiheessa

	Katumaksomabi + prednisoloni (N=111)	Katumaksomabi (N=108)	Yhdistetty populaatio (N=219)
Mediani kokonaiselinaika (vrk)	124	86	103
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-arvo (log-rank test)	0,186		
Riskisuhde (HR) (katumaksomabi vs. katumaksomabi + prednisoloni)	1,221		
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0.907; 1.645]		

Immunogeenisuus

Humaanien anti-rotta- ja / tai hiiri-vasta-aineiden (HAMA/HARA) indusoiminen on ominaista rotan ja hiiren monoklonaalisille vasta-aineille. Keskeisestä tutkimuksesta saadut katumaksomabia koskevat ajankohtaiset tiedot osoittavat, että vain 5,6 % potilaista (7 potilasta 124:sta) oli HAMA-positiivisia ennen neljättä infuusiota. HAMA-vasta-aineita löytyi 94 %:lla potilaista yhden kuukauden kuluttua viimeisestä infuusiosta. Yliherkkyyssreaktioita ei havaittu.

Potilailla, joille kehittyi HAMA-vasta-aineita 8 vuorokautta katumaksomabihoidon jälkeen, todettiin parempia kliinisiä tuloksia verrattuna HAMA-negatiivisiin potilaisiin, kun mittareina käytettiin punktiotonta elinaikaa, aikaa seuraavaan punktioon ja kokonaiselinaikaa.

Käytettävyystudkimuksessa (IP-CAT-AC-04) arvioitiin toista infuusiojaksoa, jonka aikana annettiin 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa katumaksomabia vatsaonteloon 8 potilaalle, joilla oli karsinoomasta johtuva maligni askites. ADA oli havaittavissa seulonnassa kaikissa käytettävissä olleissa askites- ja plasmanäytteissä. Potilaat pysyivät ADA-positiivisina hoitovaiheen ja seurannan aikana. Etukäteen olemassa olleista ADA-arvoista huolimatta kaikki potilaat saivat kaikki 4 katumaksomabi-infuusiota. Mediaani punktioton elinaika oli 47,5 vrk, mediaani aika ensimmäiseen hoidolliseen punktioon 60,0 vrk ja mediaanikokonaiselinaika 406,5 vrk. Kaikilla potilailla oli katumaksomabin vaikutustapaan

liittyviä oireita ja turvallisuusprofiili, joka oli luonteeltaan vertailukelpoinen ensimmäisen intraperitoneaalisen infuusiojakson kanssa. Yliherkkyysreaktioita ei havaittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Katumaksomabin farmakokineettisiä ominaisuuksia tutkittiin neljän vatsanonteloon annetun katumaksomabi-infuusion (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa) aikana ja sen jälkeen 13 potilaalla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva symptomaattinen maligni askites.

Vaihtelu potilaiden välillä oli suurta. Plasman C_{max} :n geometrinen keskiarvo oli noin 0,5 ng/ml (vaihteluväli 0 - 2,3 ng/ml) ja plasman AUC:n geometrinen keskiarvo oli noin 1,7 vrk*nanogrammaa/ml (vaihteluväli $\leq$ LLOQ (alempi kvantitointiraja) – 13,5). Geometrisen keskiarvon ilmeinen lopullinen plasman eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 2,5 vrk (vaihteluväli 0,7 – 17).

Katumaksomabi oli havaittavissa askitesnesteessä ja plasmassa. Sen pitoisuudet suurenevät infuusioiden ja annettujen annosten lukumäärän mukaan useimmilla potilailla. Plasman pitoisuuksilla oli taipumus laskea suurimman arvon saavuttamisen jälkeen jokaisen annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Tutkimuksia ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Katumaksomabin annostelulla eläinmalleissa ei saatu tulokseksi mitään merkkejä epänormaalista tai lääkkeeseen liittyvästä akuutista toksisuudesta tai mitään merkkejä paikallisesta intoleranssista injektio-/infuusiokohdassa. Näiden löydösten arvo on kuitenkin rajallinen johtuen katumaksomabin suuresta lajispesifisyydestä.

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Käyttöön valmistettu infuusioliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2–8°C:n lämpötilassa ja 24 tuntia lämpötilassa, joka ei ylitä 25°C. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytössä olevan liuoksen säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tule normaalisti olla

pitempiä kuin 24 tuntia 2–8°C:n lämpötilassa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I silikonoitua lasia), jossa on männän tulppa (bromobutyylikumia) ja luer lock -järjestelmä (silikonoitua polypropyleenia sekä polykarbonaattia), jossa on kärjen korkki (styreeni-butadienikumia) varustettuna kanyylilla; pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Hävittäminen

Ei erityisvaatimuksia.

Tarvittavat materiaalit ja välineet

Seuraavia komponentteja on käytettävä Removabin laimennuksessa ja antamisessa, sillä Removab on yhteensopiva vain näiden kanssa:

- 50 ml:n polypropyleeniruiskut
- polyetyleenistä valmistetut perfuusioletkut, joiden sisähalkaisija on 1 mm ja pituus 150 cm
- polykarbonaatista valmistetut infuusioventtiilit / Y-liitännät
- silikonipäällysteellä varustetut tai ilman silikonipäällystettä olevat polyuretaanikatetrit

Lisäksi tarvitaan seuraavat:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injeksiota varten
- Tarkkuusperfuusiopumppu

Ohjeet ennen antamista tapahtuvaa laimennusta varten

Removabin valmistajan tulee olla terveydenhoidon ammattilainen, joka käyttää asianmukaista aseptista tekniikkaa.

Esitäytetyn ruiskun ulkopinta ei ole steriili.

- Annoksesta riippuen tarvittava määrä 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %) injeksiota varten otetaan 50 ml:n ruiskulla (Taulukko 7).
- 50 ml:n ruiskuun jätetään lisäksi vähintään 3 ml:n ilmapuskuri.
- Esitäytetyn Removab-ruiskun kärjessä oleva korkki poistetaan siten, että ruiskun kärki osoittaa ylöspäin.
- Mukana tullut kanyyli kiinnitetään esitäytettyyn Removab-ruiskuun. Jokaisessa ruiskussa käytetään uutta kanyyliä.
- Esitäytetyn ruiskun kanyyli työnnetään 50 ml:n ruiskun aukon läpi siten, että neula uppoaa 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuokseen (0,9 %) (Kuva 2).
- Ruiskun koko sisältö (Removab-konsentraatti ja ilmapuskuri) injisoidaan esitäytetystä ruiskusta suoraan 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuokseen (0,9 %).
- Männän vartta EI PIDÄ vetää takaisin esitäytettyä ruiskun huuhtelemista varten, jotta välttää kontaminaation ja varmistat, että oikea määrä ruiskutetaan ulos.
- 50 ml:n ruisku suljetaan korkilla ja sitä ravistetaan varovasti niin että liuos sekoittuu. Mahdollinen (mahdolliset) ilmakupla (-kuplat) poistetaan 50 ml:n ruiskusta.
- Removab-kartonkirasian sisäpuolella oleva irrotettava tarra, jossa on teksti "Laimennettu Removab. Vain vatsaonteloon.", on kiinnitettävä vatsaonteloon infusoitavaa laimennettua

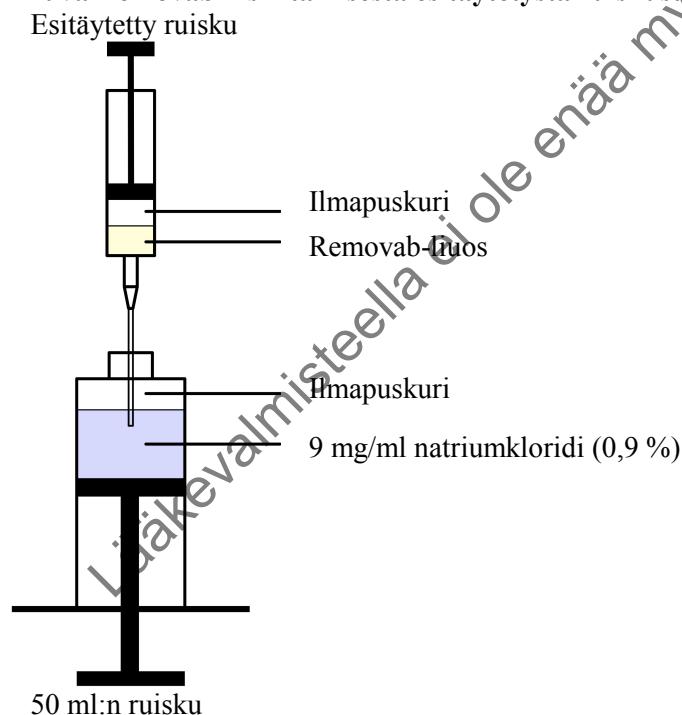
Removab-liuosta sisältävään 50 ml:n ruiskuun. Tämä on varotoimenpide, jonka avulla varmistetaan, että Removabia infusoidaan ainoastaan intraperitoneaalisen antoreitin kautta

- 50 ml:n ruisku asetetaan infuusiopumppuun.

Taulukko 7 Removab-liuoksen valmistaminen vatsaonteloon annettavaa infuusiota varten

Infuusion numero/ Annos	Esitäytetyn (esitäytettyjen) ruiskun (ruiskujen) lukumäärä		Removab- infuusio- konsentraatin liuosta varten kokonaismäärä	9 mg/ml (0,9 %) natrium- kloridiliuos injektiota varten	Lopullinen annettava määrä
	10 mikro- gramman esitäytetty ruisku	50 mikro- gramman esitäytetty ruisku			
1. infuusio 10 mikrogrammaa	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuusio 20 mikrogrammaa	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuusio 50 mikrogrammaa		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuusio 150 mikrogrammaa		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Kuva 2 Kuva Removabin siirtämisestä esitäytetystä ruiskusta 50 ml:n ruiskuun



Antotapa

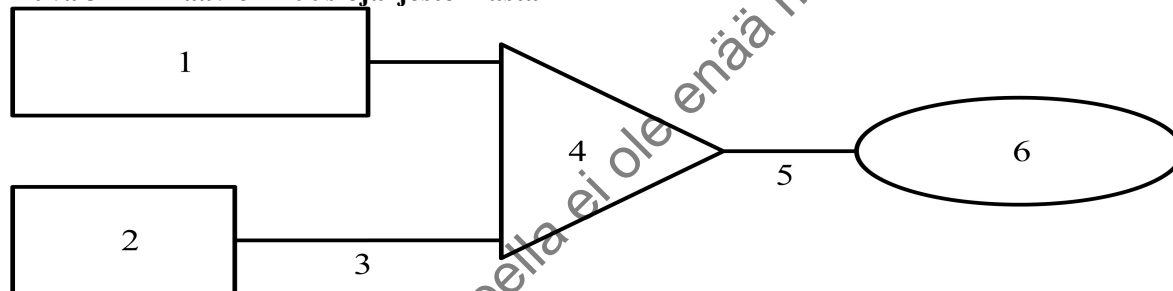
Intraperitoneaaliin annostelumenettelyihin perehtyneen lääkärin tulee asettaa katetri intraperitoneaalista annostelua varten ultraääniohjatuksi. Katetria käytetään askiteksen dreneeraukseen sekä laimennetun Removabin ja injektiota varten tarkoitetun 9 mg/ml:n natriumkloridiliuoksen (0,9 %) infuusioon. On suositeltavaa, että katetri jätetään paikoilleen vatsaonteloon koko hoitojakson ajaksi. Se voidaan poistaa viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä.

Ennen jokaista Removab-antokertaa vatsaonteloon kerääntynyttä nestettä on dreneerattava siihen saakka että spontaani virtaus loppuu tai oireet lievittyvät (ks. kohta 4.4). Sen jälkeen ennen jokaista Removab-antokertaa infusoidaan 500 ml injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n natriumkloridiliuosta (0,9 %) auttamaan vasta-aineen levittäytymistä vatsaonteloon.

Removab tulee antaa vatsaonteloon vähintään 3 tuntia kestävä infuusion aikana pysyvän infuusiopumppujärjestelmän kautta seuraavassa kuvatulla tavalla:

- Laimennettua Removab-infuusioliuosta sisältävä 50 ml:n ruisku asennetaan tarkkuuspumppuun.
- Tarkkuuspumppuun liitetty perfuusioletkusto esitätetään laimennetulla Removab-infuusioliuoksella. On käytettävä perfuusioletkua, jonka sisähalkaisija on 1 mm ja pituus 150 cm.
- Perfuusioletku kytketään Y-liitäntään.
- Rinnakkain jokaisen Removab-annostuksen kanssa 250 millilitraa injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n natriumkloridiliuosta (0,9 %) infusoidaan infuusioventtiilin / Y-liitäntän kautta katetrin perfuusiokanavaan.
- Pumpun nopeus säädetään annettavan määrän ja suunnitellun infuusioajan mukaan.
- Kun laimennettua Removab-infuusioliuosta sisältänyt 50 ml:n ruisku on tyhjä, se korvataan 50 ml:n ruiskulla, joka sisältää 20 millilitraa injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n natriumkloridiliuosta (0,9 %), suunnitellun infuusioajan loppuun asti niin, että perfuusiokanavaan jäänyt liuosmäärä (noin 2 ml) poistuu muuttumattomissa olosuhteissa. Jäljelle jäänyt injektiota varten tarkoitettu 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuos voidaan hävittää.
- Katetri pidetään suljettuna seuraavaan infuusioon saakka.
- Viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä suoritetaan nesteen dreneeraus siihen asti että spontaani virtaus loppuu. Sen jälkeen katetri voidaan poistaa.

Kuva 3 Kaavio infusiojärjestelmästä



- 1 250 ml 9 mg/ml natriumkloridia (0,9 %)
2 Removab-liuos i.p. infuusiota varten
3 Perfuusioletku (sisähalkaisija 1 mm, pituus 150 cm)
4 Infuusioventtiili
5 Perfuusiokanava
6 Katetri

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/512/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 joulukuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Removab 50 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 50 mikrogrammaa katumaksomabia* 0,5 ml:ssa liuosta mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

*rotan ja hiiren hybridi IgG2 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rotan ja hiiren hybridi-hybridoomasolulinjassa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Removabia käytetään malignin askiteksen intraperitoneaaliseen hoitoon aikuisilla, joilla on EpCAM-positiivisia karsinomia, silloin, kun tavanomaista hoitoa ei ole saatavilla tai kun se ei enää ole mahdollinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Removab tulee antaa antineoplastisten lääkeaineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ennen vatsaonteloon annettavaa infuusiota suositellaan analgeettisten / antipyreettisten / ei-steroidaalisten antiflogististen lääkevalmisteiden antamista esilääkityksenä (ks. kohta 4.4).

Removabin annostusohjelma koostuu seuraavista neljästä vatsaonteloon annettavasta infuusiosta:

- | | |
|----------|-----------------------------|
| 1. annos | 10 mikrogrammaa päivänä 0 |
| 2. annos | 20 mikrogrammaa päivänä 3 |
| 3. annos | 50 mikrogrammaa päivänä 7 |
| 4. annos | 150 mikrogrammaa päivänä 10 |

Removab on annettava vakionopeudella infuusiona vatsaonteloon siten, että sen infuusioaika on vähintään 3 tuntia. Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut infuusioajat olivat 3 tuntia ja 6 tuntia. Näistä neljästä annoksesta ensimmäisen kohdalla voidaan harkita 6 tunnin infuusioaikaa potilaan terveydentilasta riippuen.

Infuusiopäivien välillä on oltava vähintään kaksi päivää, joina infuusiota ei anneta. Infuusiopäivien väliä voidaan pidentää, jos vakavia haittavaikutuksia ilmenee. Kokonaishoitoajan ei tule olla pitempi kuin 20 päivää.

Tarkkailu

Potilaan riittävä tarkkailu Removab-infuusion päättymisen jälkeen on suositeltavaa. Keskeisessä tutkimuksessa tutkimuspotilaita tarkkailtiin 24 tunnin ajan jokaisen infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Maksan toiminnan häiriöt

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan vaikeampia kuin kohtalaisia maksahäiriöitä ja / tai joilla yli 70 % maksasta on metastasoitunut ja / tai joilla on porttilaskimon tromboosi / tukkeuma, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista katumaksomabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminnan häiriöt

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan vaikeampia kuin lieviä munuaishäiriöitä, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista katumaksomabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Removab-valmistetta pediatrien potilaiden myönnetyn käyttöaiheen hoidossa.

Antotapa

Removabia saa antaa **vain infuusiona vatsaonteloon**.

Removabia **ei saa** antaa boluksena vatsaonteloon tai minkään muun antoreitin kautta.

Lisätietoja käytettävästä perfuusiojärjestelmästä: ks. kohta 4.4.

Ennen lääkkeen antoa huomioon otettavat varotoimet

Ennen Removabin antamista infuusiokonsentraatti liuosta varten laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen injektiota varten. Laimennettu Removab-infuusioliuos annetaan vatsaonteloon vakionopeudella infuusiona sopivaa pumppujärjestelmää käyttäen..

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys hiiren ja / tai rotan proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Removabia **ei saa** antaa boluksena eikä mitään muuta reittiä kuin intraperitoneaalisesti.

Sytokiinin vapautumiseen liittyvät oireet

Koska tulehdusta voimistavien ja sytotoksisten sytokiinien vapautuminen alkaa katumaksomabin sitoutuessa immuuni- ja kasvainsoluihin, sytokiiniin liittyviä kliinisiä oireita kuten kuumetta, pahoinvointia, oksentelua ja vilunväristyksiä on raportoitu hyvin yleisesti Removabin antamisen aikana ja jälkeen (ks. kohta 4.8). Hengenahdistusta ja hypo- / hypertensiota havaitaan yleisesti. Malignista askiteksesta kärsiville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa annettiin 1 000 mg parasetamolia laskimonsisäisesti rutiinisti ennen Removab-infuusiota kivun ja kuumeen hallintaan. Tästä esilääkityksestä huolimatta potilaat saivat ylläluvattuja haittavaikutuksia, jotka vastasivat voimakkuudeltaan korkeintaan astetta 3 US National Cancer Instituten CTCAE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0 mukaan. Muuta standardinmukaista esilääkitystä tai lisälääkitystä analgeettisillä / antipyreettisillä / ei-steroidaalisilla antiflogistisilla lääkevalmisteilla suositellaan.

Yleinen tulehdusreaktio-oireyhtymä (SIRS), jota saattaa yleisesti ilmetä myös katumaksomabin käytön yhteydessä sen toimintamekanismin seurauksena, kehittyy yleensä 24 tunnin kuluessa Removab-infusion jälkeen oireinaan kuume, takykardia, takypnea ja leukosytoosi (ks. kohta 4.8).

Tavanomainen hoito tai esilääkitys, esim. analgeetti / antipyreetti / ei-steroidaalinen antiflogistinen aine, on tarkoituksenmukaista riskin rajoittamiseksi.

Vatsakipu

Vatsakipua raportoitiin haittavaikutuksena yleisesti. Tämän ohimenevän vaikutuksen ajatellaan johtuvan osittain intraperitonealisesta antoreitistä.

Suorituskyky ja BMI

Removab-hoitoa varten potilaalla pitää olla vakaa yleistila, jota ilmaisevat painoindeksi (BMI) > 17 (mitataan askitesnesteen dreneerauksen jälkeen) ja Karnofskyn indeksi > 60.

Akuutit infektiot

Immuunijärjestelmän toimintaa hähtaavien tekijöiden esiintyessä, erityisesti jos potilaalla on akuutti infektio, ei ole suositeltavaa antaa Removabia.

Askiteksen dreneeraus

Jotta verenkierron ja munuaisten vakaa toiminta voitaisiin varmistaa, Removab-hoidon edellytys on vatsaonteloon kerääntyneen nesteen poistaminen asianmukaisilla lääketieteellisillä hoitotavoilla. Näihin tulee vähintään kuulua vatsaonteloon kerääntyneen nesteen dreneeraus spontaanin virtauksen pysähtymiseen tai oireiden lievittymiseen asti, ja tarvittaessa korvaava tukihoido kristalloideilla ja / tai kolloideilla.

Potilaat, joilla on hemodynaamista vajaatoimintaa, ödeemaa tai hypoproteinemiaa

Verimäärä, veren proteiini, verenpaine, syke ja munaisten toiminta on arvioitava ennen jokaista Removab-infuusiota. **Sellaiset tilat kuin hypovolemia, hypoproteinemia, hypotensio, verenkiertojärjestelmän dekompenzaatio ja akuutti munuaisten vajaatoiminta on hoidettava tasapainoon ennen jokaista Removab-infuusiota.**

Maksan vajaatoiminta tai porttilaskimon tromboosi / tukkeuma

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan suurempi kuin kohtalainen maksan vajaatoiminta ja / tai joilla yli 70 % maksasta on metastasoitunut ja / tai joilla on porttilaskimon tromboosi / tukkeuma, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista Removabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joilla on vaikeusasteeltaan suurempi kuin lievä munuaisten vajaatoiminta, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitamista Removabilla tulisi harkita vain perusteellisen hyödyn / riskin arvioinnin jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja katumaksomabin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3). Removabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoitoon, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö katumaksomabi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Removab-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja katmaksomabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Removabilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaita, jotka huomaavat itsellään infuusion liittyviä oireita, tulisi neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita kunnes oireet hellittävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lääkkeen haittavaikutukset ovat peräisin integroidusta turvallisuusanalyysistä, joka käsitti 12 kliinistä tutkimusta. Näissä tutkimuksissa annettiin katmaksomabia vatsaonteloon 728 potilaalle, joista 293 potilaalle 6 tunnin ja 435 potilaalle 3 tunnin infuusiona.

Removabin yleiselle turvallisuusprofiilille ovat tyypillisiä sytokiinin vapautumiseen liittyvät oireet ja ruoansulatuskanavan reaktiot.

Sytokiinien vapautumiseen liittyvät reaktiot: SIRS, potentiaalisesti hengenvaarallinen takykardian, kuumeen ja/tai hengenahdistuksen yhdistelmä, voi kehittyä 24 tunnin kuluessa katmaksomabi-infuusion jälkeen ja korjaantuu oireenmukaisella hoidolla. Muita sytokiinin vapautumiseen liittyviä reaktioita, kuten esimerkiksi voimakkuudeltaan CTCAE-asteen 1 ja 2 (US National Cancer Institute, versio 4.0) mukaista kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia ja oksentelua, on raportoitu hyvin yleisesti. Nämä oireet heijastavat katmaksomabin toimintamekanismia ja ovat yleensä täysin reversiibeilejä.

Ruoansulatuskanavan reaktiot, kuten esimerkiksi vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ovat hyvin yleisiä ja niiden CTCAE-aste on yleensä 1 tai 2 mutta niitä on havaittu myös korkeamman asteisina ja ne lievittyvät riittävällä oireenmukaisella hoidolla.

Katmaksomabin turvallisuusprofiilit käytettäessä 3 tunnin infuusioaikaa verrattuna 6 tunnin infuusioaikaan ovat yleisesti ottaen toisiaan vastaavat luonteen, esiintymistiheyden ja vaikeuden suhteen.. Kun valmistetta annettiin 3 tunnin välein, joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheyden havaittiin lisääntyvän, mukaan lukien vilunväristykset ja hypotensio (asteet 1 / 2), ripuli (kaikki asteet) ja väsymys (aste 1 / 2).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyysryhmät on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Taulukko 1 Katmaksomabihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Infektiot	
<i>Yleinen</i>	Infektio.
<i>Melko harvinainen</i>	Erythema induratum*, välineeseen liittyvä infektio*.
Veri ja imukudos	
<i>Yleinen</i>	Anemia*, lymfopenia, leukosytoosi, neutrofilia.
<i>Melko harvinainen</i>	Trombosytopenia*, koagulopatia*.
Immuunijärjestelmä	
<i>Yleinen</i>	Sytokiinien vapautumissyndrooma*, yliherkkyys*.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Yleinen</i>	Vähentynyt ruokahalu* / anoreksia, dehydraatio*, hypokalemia, hypoalbuminemia, hyponatremia*, hypokalsemia*, hypoproteinemia.
Psyykkiset häiriöt	
<i>Yleinen</i>	Ahdistus, unettomuus.

Hermosto	
<i>Yleinen</i>	Päänsärky, huimaus.
<i>Melko harvinainen</i>	Kouristus*.
Kuulo ja tasapainoelin	
<i>Yleinen</i>	Huimaus (vertigo).
Sydän	
<i>Yleinen</i>	Takykardia *, ml. sinustakykardia.
Verisuonisto	
<i>Yleinen</i>	Hypotensio*, hypertensio*, punoitus.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen</i>	Hengenahdistus*, keuhkopussin nestekertymä*, yskä.
<i>Melko harvinainen</i>	Keuhkoembolia*, hypoksia*.
Ruoansulatuselimistö	
<i>Hyvin yleinen</i>	Vatsakipu*, pahoinvointi*, oksentelu*, ripuli*.
<i>Yleinen</i>	Ummetus*, dyspepsia, vatsan pullottaminen, sub-ileus*, ilmavaivat, mahalaukun toiminnan häiriö, ileus*, gastroesofageaalinen refluksi, suun kuivuminen.
<i>Melko harvinainen</i>	Maha-suolistoverenvuoto*, suolentukkeuma*.
Maksa ja sappi	
<i>Yleinen</i>	Sappitietulehdus*, hyperbilirubinemia.
Iho ja ihonalainen kudos	
<i>Yleinen</i>	Ihottuma*, eryteema*, hyperhidroosi, kutina .
<i>Melko harvinainen</i>	Ihoreaktio*, allerginen ihotulehdus*.
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Yleinen</i>	Selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu.
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Yleinen</i>	Proteinuria.
<i>Melko harvinainen</i>	Munuaisten äkillinen vajaatoiminta*.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Hyvin yleinen</i>	Kuume*, väsymys*, vilunväristykset*.
<i>Yleinen</i>	Kipu, voimattomuus*, yleinen tulehdusreaktio-oireyhtymä*, ödeema ml. ääreisturvotus*, yleiskunnon heikkeneminen*, rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus*, katetrin sijaintikohdan eryteema.
<i>Melko harvinainen</i>	Ekstravasaatio*, antokohdan tulehdus*.

* raportoitiin myös vakavina haittavaikutuksina.

alleviivatut: katso kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tässä sovelletaan seuraavia US National Cancer Instituten CTCAE-kriteerien (versio 4.0) määritelmiä:

CTCAE-aste 1 = lievä, CTCAE-aste 2 = kohtalainen, CTCAE-aste 3 = vaikea, CTCAE-aste 4 = henkeä uhkaava

Sytokiinien vapautumiseen liittyviä oireita, joiden voimakkuusaste on korkea

5,1 prosentilla potilaista pyreksia saavutti CTCAE-asteen 3. Myös seuraavat oireet saavuttivat saman voimakkuusasteen: sytokiinin vapautumissyndrooma (1,0 %), vilunväristykset (0,8 %), pahoinvointi (3,4 %), oksentelu (4,4 %), dyspnea (1,6 %) sekä hypo-/hypertensio (2,1 % / 0,8 %). Yhdellä

potilaalla (0,1 %) raportoitiin voimakkuudeltaan CTCAE-asteen 4 dyspneaa ja kolmella potilaalla (0,4 %) vastaavaa hypertensiota. Kipu- ja kuumeoireita voidaan parantaa tai välttää esilääkityksen avulla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yleinen tulehdusreaktio-oireyhtymä (SIRS)

3,8 %:lla potilaista havaittiin SIRS:in oireita 24 tunnin kuluessa katumaksomabi-infuusion jälkeen. Kolmella potilaalla (0,4 %) havaittiin voimakkuudeltaan CTCAE-asteen 4 oireita. Nämä reaktiot hävisivät oireenmukaisella hoidolla.

Vatsakipu

43,7 %:lla potilaista raportoitiin vatsakipua hättävänä vaikutuksena, joka 8,2 %:lla potilaista saavutti asteen 3, mutta se hävisi oireenmukaisella hoidolla.

Maksaentsyymit

Ohimenevää maksaentsyymiarvojen kohoamista havaittiin yleisesti Removab-valmisteen annon jälkeen. Yleisesti ottaen laboratorioparametrien muutokset eivät olleet kliinisesti relevantteja ja palautuivat useimmiten lähtötilanteen tasolle hoidon päätyttyä.

Lisädiagnostointia tai hoitoa on harkittava vain, jos arvojen suureneminen on kliinisesti relevanttia tai pysyvää.

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Potilaat, jotka saivat suositeltua annosta suuremman annoksen katumaksomabia, saivat vaikeampia (asteen 3) hättävistä vaikutuksista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, monoklonaliset vasta-aineet; ATC-koodi: L01XC09

Vaikutusmekanismi

Katumaksomabi on kolmitoiminen rotan ja hiiren hybridi monoklonaalinen vasta-aine, joka on erityisesti tarkoitettu epiteelisolun adheesiomolekyyliä (EpCAM) ja CD3-antigeenia vastaan. EpCAM-antigeeni on yli-ilmentynyt useimmissa karsinoomissa (Taulukko 2). CD3 ilmentyy kypsissä T-soluissa T-solun reseptorin komponenttina. Kolmas toiminnallinen sitoutumiskohta katumaksomabin Fc-alueella mahdollistaa vuorovaikutuksen aksessoristen immuunisolujen kanssa Fcγ-reseptorien kautta.

Katumaksomabin sitoutumisominaisuuksien vuoksi kasvainsolut, T-solut ja aksessoriset immuunisolut tulevat lähelle toisiaan. Siten käynnistyy näiden yhteinen immuunireaktio kasvainsoluja vastaan. Tähän reaktioon sisältyy eri toimintamekanismeja kuten T-solun aktivaatio, vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen solutuho (ADCC), komplementtiriippuvainen solutuho (CDC) ja fagosytoosi. Tämä johtaa kasvainsolujen tuhoutumiseen.

Taulukko 2 EpCAM:n ilmentyminen relevanteimmissa askitesta aiheuttavissa syöpätyypeissä

Syöpätyyppi	Kirjallisuustiedot		Retrospektiiviset tiedot tutkimuksesta IP-CAT-AC-03
	EpCAM:ta ilmentävien kasvainten prosenttiosuus	EpCAM-positiivisten nestekertymien prosenttiosuus	EpCAM-positiivisten nestekertymien prosenttiosuus
Munasarja	90-92	79-100	98
Mahalaukku	96	75-100	100
Koolon	100	87-100	100
Haima	98	83-100	80
Rinta	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

*= Lobulaarinen rintasyöpä

Farmakodynaamiset vaikutukset

Katumaksomabin antitumoraalinen aktiivisuus on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*. Tehokasta katumaksomabivälitteistä kasvainsolujen tappamista *in vitro* havaittiin niiden kohdesolujen kohdalla, joilla oli EpCAM-antigeenin matala ja korkea ekspressio, riippumatta primaarisen kasvaimen tyypistä. Katumaksomabin antitumoraalinen aktiivisuus *in vivo* vahvistettiin immunologisesti kompromisoidussa munasarjasyövän hiirimallissa, jossa intraperitoneaalinen hoito katumaksomabilla ja ihmisen ääreisverenkierron mononuklearisoluilla viivästytti kasvaimen kehitystä.

Kliininen teho

Katumaksomabin teho osoitettiin kahdessa faasin III kliinisessä tutkimuksessa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana ei-valkoihoista alkuperää olevia potilaita.

IP-REM-AC-01

Keskeinen, kaksiahaarainen, satunnaistettu, avoin faasin II/III kliininen tutkimus 258 potilaalla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva symptomaattinen maligni askites. Näistä potilaista 170 satunnaistettiin katumaksomabihoitoon. Tässä tutkimuksessa verrattiin parasenteesiin yhdistettyä katumaksomabia pelkkään parasenteesiin (kontrolli).

Katumaksomabia käytettiin potilailla, kun tavanomaista hoitoa ei ollut saatavilla tai se ei ollut enää mahdollinen ja kun näiden potilaiden toimintakyky Karnofskyn asteikolla oli vähintään 60.

Katumaksomabia annettiin vatsaonteloon neljänä infuusiona suurenevina annoksina (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa) vastaavasti päivinä 0, 3, 7 ja 10 (katso kohta 4.2). Keskeisessä IP-REM-AC-01-tutkimuksessa 98,1 % potilaista otettiin sairaalaan ja heidän sairaalassa olonsa mediaani oli 11 vrk.

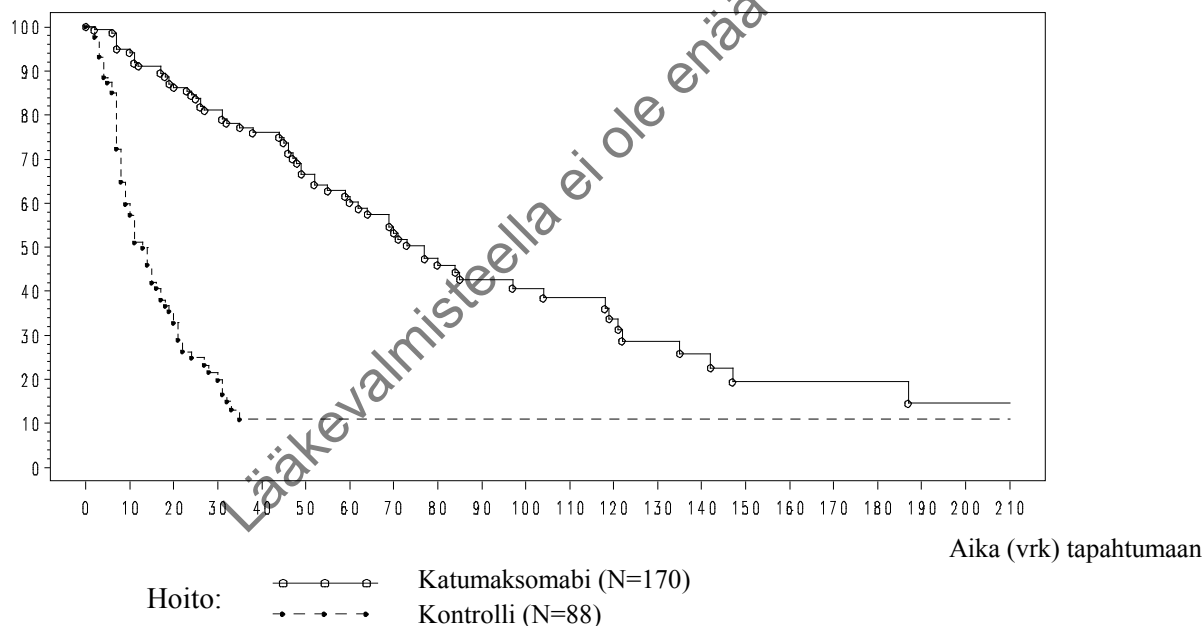
Tässä tutkimuksessa primaarinen tehon lopputapahtuma oli punktioton elinaika, joka oli yhdistetty lopputapahtuma, joka oli määritetty ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta tai kuolemaa, riippuen siitä, kumpi tapahtui ensin. Punktiotonta elinaikaa sekä aikaa, joka kului, ennen kuin tarvittiin ensimmäinen askitespunktio, koskevat tulokset on esitetty mediaanien ja riskisuhteiden (*hazard ratios*, HR) muodossa Taulukossa 3. Kaplan Meier-estimaatit ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen punktion tarvetta esitetään Kuvassa 1.

Taulukko 3 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 tehoa koskevat tulokset (punktioton elinaika ja aika ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta)

Muuttuja	Parasenteesi + katumaksomabi (N=170)	Parasenteesi (kontrolli) (N=88)
Punktioton elinaika		
Mediaani punktioton elinaika (vrk)	44	11
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[31; 49]	[9; 16]
p-arvo (log-rank test)	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)	0,310	
95%:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,228; 0,423]	
Aika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen		
Mediaaniaika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen (vrk))	77	13
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[62;104]	[9; 17]
p-arvo (log-rank test)	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)	0,169	
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,114; 0,251]	

Kuva 1 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 Kaplan-Maier-estimaatit ajaksi ennen ensimmäistä hoidollisen punktion tarvetta

Punktiottoman ajan arvioitu todennäköisyys (%)



N: potilaiden lukumäärä hoitoryhmässä.

Parasenteesillä ja katumaksomabilla hoidetuilla potilailla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva maligni askites, hoidon teho oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkällä parasenteesillä hoidetuilla potilailla, kun tehoa tarkastellaan punktiottoman elinajan ja ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen kuluneen ajan suhteen.

Tutkimuksen päättymisen jälkeen potilaita tarkkailtiin edelleen heidän elinikensä loppuun asti, jotta voitiin arvioida kokonaiselinaikaa (Taulukko 4).

Taulukko 4 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 kokonaiselinaika post study-vaiheessa

	Parasenteesi + katumaksomabi (N=170)	Parasenteesi (kontrolli) (N=88)
Riskisuhde (R)	0,798	
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,606; 1,051]	
6 kuukauden elossaoloprosentti	27,5 %	17,1 %
1 vuoden elossaoloprosentti	11,4 %	2,6 %
Kokonaiselinajan mediaani (vrk)	72	71
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[61; 98]	[54; 89]
p-arvo (log-rank test)	0,1064	

Kontrollihaaran 88 potilaasta kaikkiaan 45 (51 %) siirtyi saamaan aktiivista katumaksomabihoitoa.

IP-CAT-AC-03

Tämä konfirmatorinen kaksiahaarainen, satunnaistettu, avoin faasin IIIb tutkimus tehtiin 219 epiteelisyöpäpotilaalle, joilla oli hoidollista askitespunctiota vaatinut symptomaattinen maligni askites. Tutkimuksessa verrattiin katumaksomabia ja 25 mg prednisoloniesilääkitystä pelkkään katumaksomabiin. Katumaksomabia annettiin vatsaonteloon neljänä 3 tunnin pituisena infuusiona tasaisella nopeudella 10, 20, 50 ja 150 mikrogramman annoksina vastaavasti päivinä 0, 3, 7 ja 10 kummassakin ryhmässä. Potilasryhmä oli verrattavissa keskeiseen tutkimukseen.

Prednisoloniesilääkityksen vaikutusta turvallisuuteen ja tehoon arvioitiin tutkimalla primaarista turvallisuuden lopputapahtumaa, joka oli yhdistetty turvallisuuspistemäärä, ja toista primaarista tehon lopputapahtumaa, joka oli punktioton elinaika.

Yhdistetyllä turvallisuuspistemäärällä arvioitiin yleisimpien tunnettujen haittavaikutusten kuumeen, pahoinvoinnin, oksentelun ja vatsakivun esiintymistiheyttä ja vakavuutta kummassakin hoitoryhmässä. Prednisolonin anto esilääkityksenä ei vähentänyt näitä haittavaikutuksia.

Tässä tutkimuksessa primaarinen tehon lopputapahtuma oli punktioton elinaika, joka oli yhdistetty lopputapahtuma, joka oli määritetty ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunctioiden tarvetta tai kuolemaa riippuen siitä, kumpi tapahtui ensin (identtinen keskeisen tutkimuksen kanssa).

Taulukko 5 Tutkimuksen IP-CAT-AC-03 tehoa koskevat tulokset (punktioton elinaika ja aika ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta)

Muuttuja	Katumaksomabi + prednisoloni (N=111)	Katumaksomabi (N=108)	Yhdistetty populaatio (N=219)
Punktioton elinaika			
Mediaani punktioton elinaika (vrk)	30	37	35
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-arvo (log-rank test)	0,402		
Riskisuhde (HR) (katumaksomabi vs. katumaksomabi + prednisoloni)	1,130		
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,845; 1,511]		
Aika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen			
Mediaaniaika ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarpeeseen (vrk)	78	102	97
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-arvo (log-rank test)	0,599		
Riskisuhde (HR) (katumaksomabi vs. katumaksomabi + prednisoloni)	0,901		
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0,608; 1,335]		

Toissijaisena tehon päätetapahtumana arvioitiin kokonaiselinaika (Taulukko 6).

Taulukko 6 Tutkimuksen IP-CAT-AC-03 kokonaiselinaika post study -vaiheessa

	Katumaksomabi + prednisoloni (N=111)	Katumaksomabi (N=108)	Yhdistetty populaatio (N=219)
Mediani kokonaiselinaika (vrk)	124	86	103
95 %:n luottamusväli mediaanille (vrk)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-arvo (log-rank test)	0,186		
Riskisuhde (HR) (katumaksomabi vs. katumaksomabi + prednisoloni)	1,221		
95 %:n luottamusväli riskisuhteelle	[0.907; 1.645]		

Immunogeenisuus

Humaanien anti-rotta- ja / tai hiiri-vasta-aineiden (HAMA/HARA) indusoiminen on ominaista rotan ja hiiren monoklonaalisille vasta-aineille. Keskeisestä tutkimuksesta saadut katumaksomabia koskevat ajankohtaiset tiedot osoittavat, että vain 5,6 % potilaista (7 potilasta 124:sta) oli HAMA-positiivisia ennen neljättä infuusiota. HAMA-vasta-aineita löytyi 94 %:lla potilaista yhden kuukauden kuluttua viimeisestä infuusiosta. Yliherkkyyssreaktioita ei havaittu.

Potilailla, joille kehittyi HAMA-vasta-aineita 8 vuorokautta katumaksomabihoidon jälkeen, todettiin parempia kliinisiä tuloksia verrattuna HAMA-negatiivisiin potilaisiin, kun mittareina käytettiin punktiotonta elinaikaa, aikaa seuraavaan punktioon ja kokonaiselinaikaa.

Käytettävyystudkimuksessa (IP-CAT-AC-04) arvioitiin toista infuusiojaksoa, jonka aikana annettiin 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa katumaksomabia vatsaonteloon 8 potilaalle, joilla oli karsinoomasta johtuva maligni askites. ADA oli havaittavissa seulonnassa kaikissa käytettävissä olleissa askites- ja plasmanäytteissä. Potilaat pysyivät ADA-positiivisina hoitovaiheen ja seurannan aikana. Etukäteen olemassa olleista ADA-arvoista huolimatta kaikki potilaat saivat kaikki 4 katumaksomabi-infuusiota. Mediaani punktioton elinaika oli 47,5 vrk, mediaani aika ensimmäiseen hoidolliseen punktioon 60,0 vrk ja mediaanikokonaiselinaika 406,5 vrk. Kaikilla potilailla oli katumaksomabin vaikutustapaan

liittyviä oireita ja turvallisuusprofiili, joka oli luonteeltaan vertailukelpoinen ensimmäisen intraperitoneaalisen infuusiojakson kanssa. Yliherkkyysreaktioita ei havaittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Katumaksomabin farmakokineettisiä ominaisuuksia tutkittiin neljän vatsanonteloon annetun katumaksomabi-infuusion (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa) aikana ja sen jälkeen 13 potilaalla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva symptomaattinen maligni askites.

Vaihtelu potilaiden välillä oli suurta. Plasman C_{max} :n geometrinen keskiarvo oli noin 0,5 ng/ml (vaihteluväli 0 - 2,3 ng/ml) ja plasman AUC:n geometrinen keskiarvo oli noin 1,7 vrk*nanogrammaa/ml (vaihteluväli $\leq$ LLOQ (alempi kvantitointiraja) – 13,5). Geometrisen keskiarvon ilmeinen lopullinen plasman eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 2,5 vrk (vaihteluväli 0,7 – 17).

Katumaksomabi oli havaittavissa askitesnesteessä ja plasmassa. Sen pitoisuudet suurensivat infuusioiden ja annettujen annosten lukumäärän mukaan useimmilla potilailla. Plasman pitoisuuksilla oli taipumus laskea suurimman arvon saavuttamisen jälkeen jokaisen annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Tutkimuksia ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Katumaksomabin annostelulla eläinmalleissa ei saatu tulokseksi mitään merkkejä epänormaalista tai lääkkeeseen liittyvästä akuutista toksisuudesta tai mitään merkkejä paikallisesta intoleranssista injektio-/infuusiokohdassa. Näiden löydösten arvo on kuitenkin rajallinen johtuen katumaksomabin suuresta lajispesifisyydestä.

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Käyttöön valmistettu infuusioliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2–8°C:n lämpötilassa ja 24 tuntia lämpötilassa, joka ei ylitä 25°C. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytössä olevan liuoksen säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tule normaalisti olla

pitempiä kuin 24 tuntia 2–8°C:n lämpötilassa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I silikonoitua lasia), jossa on männän tulppa (bromobutyylikumia) ja luer lock -järjestelmä (silikonoitua polypropyleenia sekä polykarbonaattia), jossa on kärjen korkki (styreeni-butadienikumia) varustettuna kanyylilla; pakkauskoko 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Hävittäminen

Ei erityisvaatimuksia.

Tarvittavat materiaalit ja välineet

Seuraavia komponentteja on käytettävä Removabin laimennuksessa ja antamisessa, sillä Removab on yhteensopiva vain näiden kanssa:

- 50 ml:n polypropyleeniruiskut
- polyetyleenistä valmistetut perfuusioletkut, joiden sisähalkaisija on 1 mm ja pituus 150 cm
- polykarbonaatista valmistetut infuusioventtiilit / Y-liitännät
- silikonipäällysteellä varustetut tai ilman silikonipäällystettä olevat polyuretaanikatetrit

Lisäksi tarvitaan seuraavat:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos injeksiota varten
- Tarkkuusperfuusiopumppu

Ohjeet ennen antamista tapahtuvaa laimennusta varten

Removabin valmistajan tulee olla terveydenhoidon ammattilainen, joka käyttää asianmukaista aseptista tekniikkaa.

Esitäytetyn ruiskun ulkopinta ei ole steriili.

- Annoksesta riippuen tarvittava määrä 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %) injeksiota varten otetaan 50 ml:n ruiskulla (Taulukko 7).
- 50 ml:n ruiskuun jätetään lisäksi vähintään 3 ml:n ilmapuskuri.
- Esitäytetyn Removab-ruiskun kärjessä oleva korkki poistetaan siten, että ruiskun kärki osoittaa ylöspäin.
- Mukana tullut kanyyli kiinnitetään esitäytettyyn Removab-ruiskuun. Jokaisessa ruiskussa käytetään uutta kanyyliä.
- Esitäytetyn ruiskun kanyyli työnnetään 50 ml:n ruiskun aukon läpi siten, että neula uppoaa 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuokseen (0,9 %) (Kuva 2).
- Ruiskun koko sisältö (Removab-konsentraatti ja ilmapuskuri) injisoidaan esitäytetystä ruiskusta suoraan 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuokseen (0,9 %).
- Männän vartta EI PIDÄ vetää takaisin esitäytettyä ruiskun huuhtelemista varten, jotta välttää kontaminaation ja varmistat, että oikea määrä ruiskutetaan ulos.
- 50 ml:n ruisku suljetaan korkilla ja sitä ravistetaan varovasti niin että liuos sekoittuu. Mahdollinen (mahdolliset) ilmakupla (-kuplat) poistetaan 50 ml:n ruiskusta.
- Removab-kartonkirasian sisäpuolella oleva irrotettava tarra, jossa on teksti "Laimennettu Removab. Vain vatsaonteloon.", on kiinnitettävä vatsaonteloon infusoitavaa laimennettua

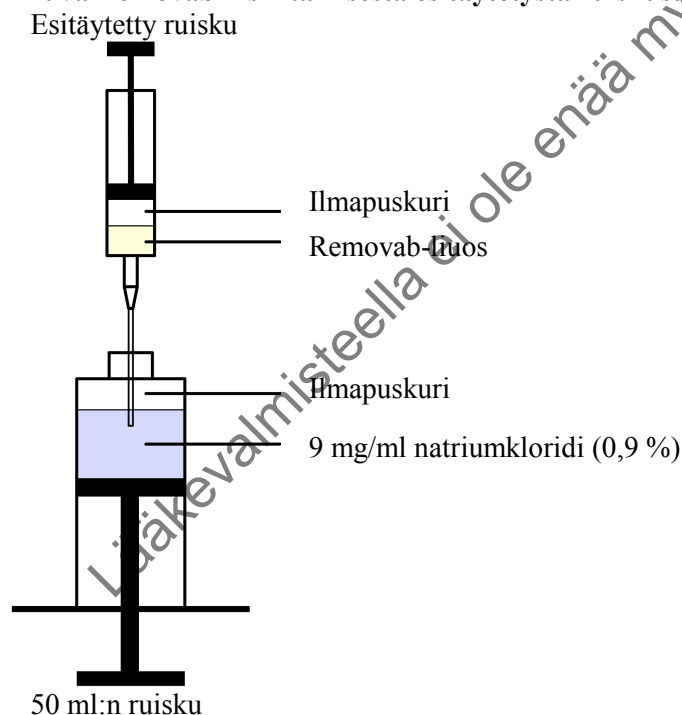
Removab-liuosta sisältävään 50 ml:n ruiskuun. Tämä on varotoimenpide, jonka avulla varmistetaan, että Removabia infusoidaan ainoastaan intraperitoneaalisen antoreitin kautta

- 50 ml:n ruisku asetetaan infuusiopumppuun.

Taulukko 7 Removab-liuoksen valmistaminen vatsaonteloon annettavaa infuusiota varten

Infuusion numero/ Annos	Esitäytetyn (esitäytettyjen) ruiskun (ruiskujen) lukumäärä		Removab- infuusio- konsentraatin liuosta varten kokonaismäärä	9 mg/ml (0,9 %) natrium- kloridiliuos injektiota varten	Lopullinen annettava määrä
	10 mikro- gramman esitäytetty ruisku	50 mikro- gramman esitäytetty ruisku			
1. infuusio 10 mikrogrammaa	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuusio 20 mikrogrammaa	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuusio 50 mikrogrammaa		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuusio 150 mikrogrammaa		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Kuva 2 Kuva Removabin siirtämisestä esitäytetystä ruiskusta 50 ml:n ruiskuun



Antotapa

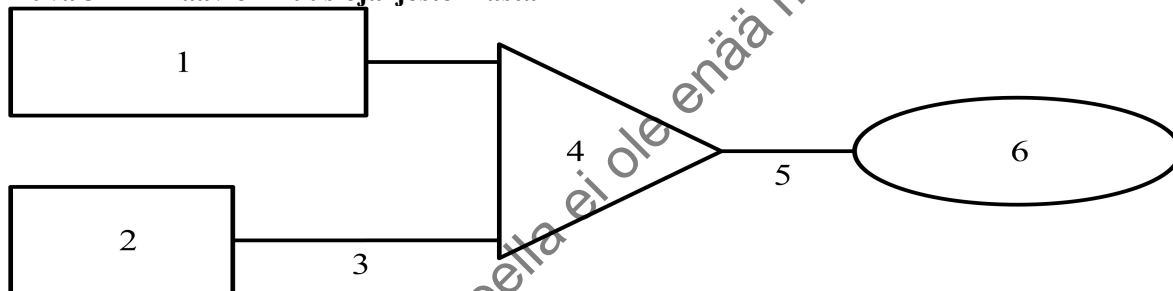
Intraperitoneaaliin annostelumenettelyihin perehtyneen lääkärin tulee asettaa katetri intraperitoneaalista annostelua varten ultraääniohjatuksi. Katetria käytetään askiteksen dreneeraukseen sekä laimennetun Removabin ja injektiota varten tarkoitetun 9 mg/ml:n natriumkloridiliuoksen (0,9 %) infuusioon. On suositeltavaa, että katetri jätetään paikoilleen vatsaonteloon koko hoitojakson ajaksi. Se voidaan poistaa viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä.

Ennen jokaista Removab-antokertaa vatsaonteloon kerääntynyttä nestettä on dreneerattava siihen saakka että spontaani virtaus loppuu tai oireet lievittyvät (ks. kohta 4.4). Sen jälkeen ennen jokaista Removab-antokertaa infusoidaan 500 ml injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n natriumkloridiliuosta (0,9 %) auttamaan vasta-aineen levittäytymistä vatsaonteloon.

Removab tulee antaa vatsaonteloon vähintään 3 tuntia kestävä infuusion aikana pysyvän infuusiopumppujärjestelmän kautta seuraavassa kuvatulla tavalla:

- Laimennettua Removab-infuusioliuosta sisältävä 50 ml:n ruisku asennetaan tarkkuuspumppuun.
- Tarkkuuspumppuun liitetty perfuusioletkusto esitätetään laimennetulla Removab-infuusioliuoksella. On käytettävä perfuusioletkua, jonka sisähalkaisija on 1 mm ja pituus 150 cm.
- Perfuusioletku kytketään Y-liitäntään.
- Rinnakkain jokaisen Removab-annostuksen kanssa 250 millilitraa injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n natriumkloridiliuosta (0,9 %) infusoidaan infuusioventtiilin / Y-liitäntän kautta katetrin perfuusiokanavaan.
- Pumpun nopeus säädetään annettavan määrän ja suunnitellun infuusioajan mukaan.
- Kun laimennettua Removab-infuusioliuosta sisältänyt 50 ml:n ruisku on tyhjä, se korvataan 50 ml:n ruiskulla, joka sisältää 20 millilitraa injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n natriumkloridiliuosta (0,9 %), suunnitellun infuusioajan loppuun asti niin, että perfuusiokanavaan jäänyt liuosmäärä (noin 2 ml) poistuu muuttumattomissa olosuhteissa. Jäljelle jäänyt injektiota varten tarkoitettu 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuos voidaan hävittää.
- Katetri pidetään suljettuna seuraavaan infuusioon saakka.
- Viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä suoritetaan nesteen dreneeraus siihen asti että spontaani virtaus loppuu. Sen jälkeen katetri voidaan poistaa.

Kuva 3 Kaavio infusiojärjestelmästä



- 1 250 ml 9 mg/ml natriumkloridia (0,9 %)
 2 Removab-liuos i.p. infuusiota varten
 3 Perfuusioletku (sisähalkaisija 1 mm, pituus 150 cm)
 4 Infuusioventtiili
 5 Perfuusiokanava
 6 Katetri

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Neovii Biotech GmbH
 Am Haag 6-7
 82166 Graefelfing
 Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/512/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18 joulukuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Trion Pharma GmbH
Frankfurter Ring 193a
DE-80807 München
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
DE-82166 Graefelfing
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkirasia: Removab 10 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Removab 10 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mikrogrammaa katumaksomabia 0,1 ml:n liuoksessa, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
1 esitäytetty ruisku.
1 steriili kanyyli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain vatsaonteloon laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/512/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus: Removab 10 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Removab 10 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Neovii Biotech GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1 esitäytetty ruisku..

Vain vatsaonteloon laimennuksen jälkeen. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku: Removab 10 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Removab 10 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi
Vain vatsaonteloon laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

0,1 ml

6. MUUTA

Neovii Biotech GmbH

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkirasia: Removab 50 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Removab 50 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 50 mikrogrammaa katumaksomabia 0,5 ml:n liuoksessa, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
1 esitäytetty ruisku.
1 steriili kanyyli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain vatsaonteloon laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/512/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus: Removab 50 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Removab 50 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Neovii Biotech GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1 esitäytetty ruisku..

Vain vatsaonteloon laimennuksen jälkeen. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku: Removab 50 mikrogrammaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Removab 50 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi
Vain vatsaonteloon laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

0,5 ml

6. MUUTA

Neovii Biotech GmbH

**VAROITUSTEKSTI LAIMENNETTUA REMOVAB-INFUUSIOLIUOSTA SISÄLTÄVÄÄN
50 ml:n RUISKUUN KIINNITETTÄVÄÄ, IRROTETTAVAA TARRAA VARTEN**

(Osa ulkopakkausta)

Laimennettu Removab.
Vain vatsaonteloon.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Removab 10 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten katumaksomabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Removab on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Removabia
3. Miten Removabia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Removabin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Removab on ja mihin sitä käytetään

Removab sisältää vaikuttavana aineena monoklonaalista vasta-ainetta nimeltä katumaksomabi. Se tunnistaa erään proteiinilajin syöpäsolujen pinnalla ja värvää immuunisoluja tuhoamaan niitä.

Removabia käytetään pahanlaatuisen askiteksen hoitoon silloin kun tavanomaista hoitoa ei ole tai kun se ei ole enää mahdollinen. Pahanlaatuisessa askiteksessä vatsaan (vatsakalvononteloon) kertyy nestettä seurauksena tietyistä syöpätyypeistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Removabia

Älä käytä Removabia

- jos olet allerginen katumaksomabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen hiiren ja / tai rotan proteiineille

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Removabia. On tärkeää, että kerrot sinua hoitavalle lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

- poistamatonta nestettä vatsaontelossasi
- kylmät kädet ja jalat, huimaus, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt sydämen lyöntinopeus, heikkous (vähäisen verimäärän oireita)
- painonnousu, heikotus, hengästyminen, nesteen kertyminen elimistöön (veren alhaisen proteiini määrän oireita)
- heikotuksen ja huimauksen tunne (matalan verenpaineen oireita)
- sydän- ja verenkiertovaivoja
- munuais- tai maksavaivoja
- infektio eli tulehdus.

Ennen kuin aloitat Removabin käyttämisen, lääkäri tarkastaa sinulta seuraavat:

- painoindeksi (BMI), joka riippuu pituudestasi ja painostasi

- Karnofskyn indeksi, joka on yleisen suorituskykytason mittari
Painoindeksisi pitää olla yli 17 (askitesnesteen poistamisen jälkeen) ja Karnofskyn indeksisi yli 60, jotta voisit käyttää tätä lääkettä.

Infuusioon liittyvät haittavaikutukset ja vatsakipu ovat hyvin yleisiä (ks. kohta 4). Sinulle annetaan muita lääkkeitä Removab-valmisteen aiheuttaman kuumeen, kivun tai tulehduksen vähentämiseksi (ks. kohta 3).

Lapset ja nuoret

Removabia ei pidä käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Removab

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Sinun ei pidä käyttää Removabia, jos olet raskaana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet haittavaikutuksia kuten huimausta tai vilunväireitä Removab-infuusion aikana tai sen jälkeen, sinun ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita ennen kuin ne häviävät.

3. Miten Removabia käytetään

Sinulle annetaan Removabia syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Removab-infuusion jälkeen voitiasi tarkkaillaan lääkärin tekemän päätöksen mukaisesti.

Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana sinulle annetaan muita lääkkeitä lievittämään Removabin aiheuttamaa kuumetta, kipua tai tulehdusta.

Removab annetaan neljänä (4) infuusiona vatsaonteloon suurenevina annoksina (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa), joiden välillä on ainakin kaksi päivää, joina infuusiota ei anneta (esimerkiksi sinulle annetaan infuusio päivinä 0, 3, 7, 10). Infuusio on annettava tasaisella nopeudella siten, että sen antaminen kestää vähintään 3 tuntia. Kokonaishoitojakso saa kestää korkeintaan 20 vuorokautta..

Vatsaasi (vatsaonteloosi) asetetaan katetri koko hoitojakson ajaksi viimeisen infuusion jälkeiseen päivään asti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Removab-valmisteen yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat infuusioon liittyviä ja ruuansulatuselimistöön (vatsa ja suolisto) liittyviä haittavaikutuksia.

Infuusioon liittyvät haittavaikutukset

Removab-infuusion aikana ja sen jälkeen useampi kuin 1 potilas 10:stä (hyvin yleistä) todennäköisesti saa infuusioon liittyviä haittavaikutuksia. Yleisimmät infuusioon liittyvät sivuvaikutukset ovat kuume,

vilunväristykset, sairauden tunne ja oksentelu. Nämä sivuvaikutukset ovat useimmiten lieviä tai kohtalaisia.

Jos havaitset tällaisia oireita, kerro niistä lääkärille mahdollisimman pian. Lääkärisi voi harkita Removab-infuusion infuusionopeuden alentamista tai lisähoidon antamista näiden oireiden vähentämiseksi.

Oireisto, johon liittyy hyvin nopea sydämen syke, kuume tai hengenahdistus, voi kehittyä enintään 4:llä sadasta potilaasta. Nämä oireet esiintyvät pääasiassa 24 tunnin kuluessa Removab-infuusion jälkeen ja voivat muuttua hengenvaaralliseksi, mutta ne voidaan saada hallintaan lisähoidolla.

Jos havaitset tällaisia oireita, kerro niistä heti lääkärille, sillä nämä haittavaikutukset voivat edellyttää välitöntä tutkimusta ja hoitoa.

Ruansulatusjärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Mahasuolikanavan reaktioita, kuten esimerkiksi vatsakipua, sairauden tunnetta, oksentelua ja ripulia esiintyy useammalla kuin yhdellä 10 potilaasta (hyvin yleistä), mutta nämä oireet ovat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, ja ne saadaan hallintaan lisähoidolla.

Jos havaitset tällaisia oireita, kerro niistä lääkärille mahdollisimman pian. Lääkärisi voi harkita Removab-infuusion infuusionopeuden alentamista tai lisähoidon antamista näiden oireiden vähentämiseksi.

Muita vakavia haittavaikutuksia

Hyvin yleisiä vakavia haittavaikutuksia (voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- Väsymys

Yleisiä vakavia haittavaikutuksia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Ruokahaluttomuus
- Nestevajaus
- Punasolujen määrän lasku (anemia)
- Kalsium- ja natriumpitoisuuksien väheneminen veressä
- Hyvin nopea sydämen syke
- Korkea tai matala verenpaine
- Vatsakipu, johon liittyy ulostamisvaikeuksia tai -tukos, ummetus
- Hengästyminen
- Nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, mikä aiheuttaa rintakipua ja hengästyneisyyttä
- Sappiteiden tulehdus
- Ihon punoitus, ihottuma
- Hyvin nopea sydämen syke, kuume, hengästyminen, heikotuksen tai huimauksen tunne
- Useasta osasta muodostunut reaktiokokonaisuus, joka johtuu tulehduksenvälittäjäaineiden vapautumisesta
- Yleisen terveydentilan huononeminen, yleinen huonovointisuuden ja heikkouden tunne
- Nesteen kertyminen elimistöön
- Yliherkkyys

Melko harvinaisia vakavia haittavaikutuksia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- Pohkeissa ja reisien takaosassa ihon alla olevat patit, jotka voivat muuttua painehaavoiksi ja jättää arpia
- Tulehdus ja kipu tai kirvelyä ja pistelyä katetria ympäröivällä alueella
- Verihiutaleiden määrän lasku, veren hyytymisongelmat
- Maha- tai suolistoverenvuoto, joka ilmenee veren oksentamisena tai punaisena tai mustana ulosteena
- Ihoreaktio, vaikea allerginen ihoreaktio (dermatiitti)
- Kohtaukset
- Keuhkovaivoja, mukaan lukien veritulppa keuhkoissa
- Veren niukka happipitoisuus
- Vakavat munuaisvaivat

- Ekstravasaatio (annetun lääkevalmisteen vuotaminen vahingossa vatsakalvonsisäisestä (intraperitonealisesta) katetrijärjestelmästä ympäröivään kudokseen)

Jos havaitset näitä oireita, kerro niistä lääkärille mahdollisimman nopeasti. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat vaatia lääkärinhoitoa.

Muut haittavaikutukset

Yleisiä haittavaikutuksia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kipu
- Valkosolujen lukumäärän lisääntyminen tai väheneminen
- Vähentynyt kaliumin määrä veressä
- Vähentynyt proteiinin määrä veressä
- Bilirubiinin lisääntyminen veressä
- Pyörrytyksen tunne
- Ruoansulatushäiriöt, vatsavaivat, närästys, vatsan turvotus, ilmavaivat, suun kuivuminen
- Flunssan kaltaiset oireet
- Huimaus tai päänsärky
- Rintakipu
- Lisääntynyt hikoilu
- Infektiot
- Lisääntynyt proteiinin määrä virtsassa
- Selkäkipu, särkevät lihakset ja nivelet
- Ahdistuneisuus ja univaikeudet
- Kutiaava ihottuma tai nokkosihottuma
- Ihon punoitus katetria ympäröivällä alueella
- Punoitus
- Yskä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Removabin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttöä varten valmistettu infuusioliuos tulee käyttää välittömästi.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Removab sisältää

- Vaikuttava aine on katumaksomabi (10 mikrogrammaa 0,1 ml:ssa, vastaa 0,1 mg/ml:n pitoisuutta).
- Muut aineet ovat natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Removab toimitetaan kirkkaana ja värittömänä infuusiokonsentraattina liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kanyyli. Pakkauskoko 1.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Lisätietoja Removabin laimennuksesta ja annostelusta löydät jokaiseen Removab 10 mikrogrammaa- ja Removab 50 mikrogrammaa -pakkaukseen sisältyvän valmisteyhteenvedon kohdasta 6.6.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Removab 50 mikrogrammaa infuusiokonsentraatti, liuosta varten katumaksomabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Removab on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Removabia
3. Miten Removabia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Removabin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Removab on ja mihin sitä käytetään

Removab sisältää vaikuttavana aineena monoklonaalista vasta-ainetta nimeltä katumaksomabi. Se tunnistaa erään proteiinilajin syöpäsolujen pinnalla ja varvää immuunisoluja tuhoamaan niitä.

Removabia käytetään pahanlaatuisen askiteksen hoitoon silloin kun tavanomaista hoitoa ei ole tai kun se ei ole enää mahdollinen. Pahanlaatuisessa askiteksessä vatsaan (vatsakalvononteloon) kertyy nestettä seurauksena tietyistä syöpätyypeistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Removabia

Älä käytä Removabia

- jos olet allerginen katumaksomabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen hiiren ja / tai rotan proteiineille

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Removabia. On tärkeää, että kerrot sinua hoitavalle lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista:

- poistamatonta nestettä vatsaontelossasi
- kylmät kädet ja jalat, huimaus, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt sydämen lyöntinopeus, heikkous (vähäisen verimäärän oireita)
- painonnousu, heikotus, hengästyminen, nesteen kertyminen elimistöön (veren alhaisen proteiini määrän oireita)
- heikotuksen ja huimauksen tunne (matalan verenpaineen oireita)
- sydän- ja verenkiertovaivoja
- munuais- tai maksavaivoja
- infektio eli tulehdus.

Ennen kuin aloitat Removabin käyttämisen, lääkäri tarkastaa sinulta seuraavat:

- painoindeksi (BMI), joka riippuu pituudestasi ja painostasi

- Karnofskyn indeksi, joka on yleisen suorituskykytason mittari
Painoindeksisi pitää olla yli 17 (askitesnesteen poistamisen jälkeen) ja Karnofskyn indeksisi yli 60, jotta voisit käyttää tätä lääkettä.

Infuusioon liittyvät haittavaikutukset ja vatsakipu ovat hyvin yleisiä (ks. kohta 4). Sinulle annetaan muita lääkkeitä Removab-valmisteen aiheuttaman kuumeen, kivun tai tulehduksen vähentämiseksi (ks. kohta 3).

Lapset ja nuoret

Removabia ei pidä käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Removab

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Sinun ei pidä käyttää Removabia, jos olet raskaana, ellei se ole selvästi tarpeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet haittavaikutuksia kuten huimausta tai vilunväreitä Removab-infuusion aikana tai sen jälkeen, sinun ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita ennen kuin ne häviävät.

3. Miten Removabia käytetään

Sinulle annetaan Removabia syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Removab-infuusion jälkeen voitiasi tarkkaillaan lääkärin tekemän päätöksen mukaisesti.

Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana sinulle annetaan muita lääkkeitä lievittämään Removabin aiheuttamaa kuumetta, kipua tai tulehdusta.

Removab annetaan neljänä (4) infuusiona vatsaonteloon suurenevina annoksina (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa), joiden välillä on ainakin kaksi päivää, joina infuusiota ei anneta (esimerkiksi sinulle annetaan infuusio päivinä 0, 3, 7, 10). Infuusio on annettava tasaisella nopeudella siten, että sen antaminen kestää vähintään 3 tuntia. Kokonaishoitojakso saa kestää korkeintaan 20 vuorokautta..

Vatsaasi (vatsaonteloosi) asetetaan katetri koko hoitojakson ajaksi viimeisen infuusion jälkeiseen päivään asti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Removab-valmisteen yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat infuusioon liittyviä ja ruuansulatuselimistöön (vatsa ja suolisto) liittyviä haittavaikutuksia.

Infuusioon liittyvät haittavaikutukset

Removab-infuusion aikana ja sen jälkeen useampi kuin 1 potilas 10:stä (hyvin yleistä) todennäköisesti saa infuusioon liittyviä haittavaikutuksia. Yleisimmät infuusioon liittyvät sivuvaikutukset ovat kuume,

vilunväristykset, sairauden tunne ja oksentelu. Nämä sivuvaikutukset ovat useimmiten lieviä tai kohtalaisia.

Jos havaitset tällaisia oireita, kerro niistä lääkärille mahdollisimman pian. Lääkärisi voi harkita Removab-infuusion infuusionopeuden alentamista tai lisähoidon antamista näiden oireiden vähentämiseksi.

Oireisto, johon liittyy hyvin nopea sydämen syke, kuume tai hengenahdistus, voi kehittyä enintään 4:llä sadasta potilaasta. Nämä oireet esiintyvät pääasiassa 24 tunnin kuluessa Removab-infuusion jälkeen ja voivat muuttua hengenvaaralliseksi, mutta ne voidaan saada hallintaan lisähoidolla.

Jos havaitset tällaisia oireita, kerro niistä heti lääkärille, sillä nämä haittavaikutukset voivat edellyttää välitöntä tutkimusta ja hoitoa.

Ruansulatusjärjestelmään liittyvät haittavaikutukset

Mahasuolikanavan reaktioita, kuten esimerkiksi vatsakipua, sairauden tunnetta, oksentelua ja ripulia esiintyy useammalla kuin yhdellä 10 potilaasta (hyvin yleistä), mutta nämä oireet ovat useimmiten lieviä tai kohtalaisia, ja ne saadaan hallintaan lisähoidolla.

Jos havaitset tällaisia oireita, kerro niistä lääkärille mahdollisimman pian. Lääkärisi voi harkita Removab-infuusion infuusionopeuden alentamista tai lisähoidon antamista näiden oireiden vähentämiseksi.

Muita vakavia haittavaikutuksia

Hyvin yleisiä vakavia haittavaikutuksia (voivat esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- Väsymys

Yleisiä vakavia haittavaikutuksia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Ruokahaluttomuus
- Nestevajaus
- Punasolujen määrän lasku (anemia)
- Kalsium- ja natriumpitoisuuksien väheneminen veressä
- Hyvin nopea sydämen syke
- Korkea tai matala verenpaine
- Vatsakipu, johon liittyy ulostamisvaikeuksia tai -tukos, ummetus
- Hengästyminen
- Nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, mikä aiheuttaa rintakipua ja hengästyneisyyttä
- Sappiteiden tulehdus
- Ihon punoitus, ihottuma
- Hyvin nopea sydämen syke, kuume, hengästyminen, heikotuksen tai huimauksen tunne
- Useasta osasta muodostunut reaktiokokonaisuus, joka johtuu tulehduksenvälittäjäaineiden vapautumisesta
- Yleisen terveydentilan huononeminen, yleinen huonovointisuuden ja heikkouden tunne
- Nesteen kertyminen elimistöön
- Yliherkkyys

Melko harvinaisia vakavia haittavaikutuksia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- Pohkeissa ja reisien takaosassa ihon alla olevat patit, jotka voivat muuttua painehaavoiksi ja jättää arpia
- Tulehdus ja kipu tai kirvelyä ja pistelyä katetria ympäröivällä alueella
- Verihiutaleiden määrän lasku, veren hyytymisongelmat
- Maha- tai suolistoverenvuoto, joka ilmenee veren oksentamisena tai punaisena tai mustana ulosteena
- Ihoreaktio, vaikea allerginen ihoreaktio (dermatiitti)
- Kohtaukset
- Keuhkovaivoja, mukaan lukien veritulppa keuhkoissa
- Veren niukka happipitoisuus
- Vakavat munuaisvaivat

- Ekstravasaatio (annetun lääkevalmisteen vuotaminen vahingossa vatsakalvonsisäisestä (intraperitoneaalista) katetrijärjestelmästä ympäröivään kudokseen)

Jos havaitset näitä oireita, kerro niistä lääkärille mahdollisimman nopeasti. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat vaatia lääkärinhoitoa.

Muut haittavaikutukset

Yleisiä haittavaikutuksia (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Kipu
- Valkosolujen lukumäärän lisääntyminen tai väheneminen
- Vähentynyt kaliumin määrä veressä
- Vähentynyt proteiinin määrä veressä
- Bilirubiinin lisääntyminen veressä
- Pyörrytyksen tunne
- Ruoansulatushäiriöt, vatsavaivat, närästys, vatsan turvotus, ilmavaivat, suun kuivuminen
- Flunssan kaltaiset oireet
- Huimaus tai päänsärky
- Rintakipu
- Lisääntynyt hikoilu
- Infektiot
- Lisääntynyt proteiinin määrä virtsassa
- Selkäkipu, särkevät lihakset ja nivelet
- Ahdistuneisuus ja univaikeudet
- Kutiaava ihottuma tai nokkosihottuma
- Ihon punoitus katetria ympäröivällä alueella
- Punoitus
- Yskä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Removabin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttöä varten valmistettu infuusioliuos tulee käyttää välittömästi.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Removab sisältää

- Vaikuttava aine on katumaksomabi (50 mikrogrammaa 0,5 ml:ssa, vastaa 0,1 mg/ml:n pitoisuutta).
- Muut aineet ovat natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Removab toimitetaan kirkkaana ja värittömänä infuusiokonsentraattina liuosta varten, esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kanyyli. Pakkauskoko 1.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Lisätietoja Removabin laimennuksesta ja annostelusta löydät jokaiseen Removab 10 mikrogrammaa- ja Removab 50 mikrogrammaa -pakkaukseen sisältyvän valmisteyhteenvedon kohdasta 6.6.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE IV

PERUSTEET MYYNTILUVAN YHDELLE YLIMÄÄRÄISELLE UUDISTAMISELLE

- **Perusteet yhdelle ylimääräiselleuudistamiselle**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleiden tietojen perusteella lääkevalmistekomitea (CHMP) arvioi, että Removab-valmisteen hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta katsoo, että valmisteen turvallisuusprofiilia pitää seurata tarkasti seuraavista syistä:

- Epävarmuus harvinaisten epäsuotuisien vaikutusten tuntemisessa, koska turvallisuustietokanta on edelleen hyvin niukka johtuen siitä, että Removab-valmisteella hoidettuja potilaita on vain vähän.

Removab-valmisteen turvallisuusprofiili edellyttää määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamista vuosittain ja siksi CHMP päätti, että myyntiluvan haltijan on toimitettava yksi ylimääräinen myyntiluvan uudistamishakemus 5 vuoden kuluttua.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa