

**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

## 1. NAZIV LIJEKA

Removab 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma katumaksomaba\* u 0,1 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

\*monoklonsko štakorsko-mišje hibridno IgG2 protutijelo proizvedeno u hibridoma-hibridnoj štakorsko-mišjoj staničnoj liniji

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Removab je indiciran za liječenje malignog ascitesa intraperitonealnom primjenom u odraslih s EpCAM pozitivnim karcinomima u kojih standardno liječenje nije dostupno ili više nije indicirano.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Removab se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

#### Doziranje

Prije intraperitonealne primjene preporučuje se premedikacija analgetičkim / antipiretičkim / nesteroidnim antiflogističnim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

Četiri infuzije Removaba za intraperitonealnu primjenu doziraju se na sljedeći način:

- |         |                |         |
|---------|----------------|---------|
| 1. doza | 10 mikrograma  | 0. dan  |
| 2. doza | 20 mikrograma  | 3. dan  |
| 3. doza | 50 mikrograma  | 7. dan  |
| 4. doza | 150 mikrograma | 10. dan |

Removab je potrebno primjenjivati u obliku intraperitonealne infuzije konstantne brzine, u trajanju od najmanje 3 sata. U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su infuzije od 3 i 6 sati. Za prvu od četiri doze, trajanje infuzije od 6 sati može se razmotriti ovisno o zdravstvenom stanju bolesnika. Razdoblje od najmanje dva kalendarska dana bez infuzije mora proći između pojedinih doza infuzije. Interval između pojedinih doza infuzije može se produžiti u slučaju pojave značajnih nuspojava. Ukupno trajanje liječenja ne bi smjelo biti dulje od 20 dana.

#### *Nadzor*

Preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika nakon završetka infuzije Removaba. U ključnom ispitivanju bolesnici su bili nadzirani 24 sata nakon svake infuzije.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije jetre većeg stupnja od umjerenog i/ili s više od 70% tkiva jetre zahvaćenog metastazama i/ili trombozom/opstrukcijom portalne vene. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega većim od blagog. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene Removaba u pedijatrijskoj populaciji u odobrenoj indikaciji.

### Način primjene

Removab se mora primjenjivati **isključivo** u obliku **intraperitonealne infuzije**.

Removab **se ne smije** primjenjivati intraperitonealno u obliku bolusa ili nekim drugim putem primjene. Za podatke o perfuzijskom sustavu, vidjeti dio 4.4.

#### *Potreban je oprez pri pripremi prije primjene lijeka*

Prije primjene Removaba koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je razrijediti u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijevog klorida za injekciju. Razrijeđena infuzijska otopina Removaba primjenjuje se intraperitonealno konstantnom brzinom infuzije pomoću prikladne infuzijske pumpe.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na mišje (štakora i/ili miša) proteine.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Removab **se ne smije** primjenjivati u obliku bolusa ili nekim drugim načinom primjene osim u trbušnu šupljinu.

#### Simptomi povezani uz otpuštanje citokina

S obzirom da otpuštanje proupalnih i citotoksičnih citokina započinje vezanjem katumaksomaba na imunološke i tumorske stanice, simptomi vezani uz otpuštanje citokina kao što su vrućica, mučnina, povraćanje i zimica su vrlo često prijavljivani tijekom i nakon primjene Removaba (vidjeti dio 4.8). Dispneja te hipo/hipertenzija bili su česti. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s malignim ascitesom rutinski je intravenski primjenjivano 1000 mg paracetamola prije infuzije Removaba sa svrhom kontrole boli i pireksije. Unatoč navedenoj premedikaciji, bolesnici su razvili prethodno navedene nuspojave intenziteta do 3. stupnja prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (CTCAE) američkog Nacionalnog instituta za rak, verziji 3.0. Preporučuje se druga ili dodatna standardna premedikacija s analgetičkim/antipiretičkim/nesteroidnim antiflogističnim lijekovima.

Sindrom sistemskog upalnog odgovora, koji se također može pojaviti zbog mehanizma djelovanja katumaksomaba, općenito se razvija unutar 24 sata nakon infuzije Removaba sa simptomima vrućice, tahikardije, tahipneje i leukocitoze (vidjeti dio 4.8). Standardno liječenje ili premedikacija, npr. analgetsko/antipiretsko/nesteroidno antiflogistično primjereno je za ograničavanje rizika.

#### Bolovi u trbuhu

Bolovi u trbuhu često su prijavljivani kao nuspojava. Ovaj se prolazni učinak djelomično smatra posljedicom intraperitonealnog puta primjene.

#### Funkcionalno stanje i ITM

Za primjenu infuzije Removaba potrebno je solidno funkcionalno stanje karakterizirano indeksom tjelesne mase (ITM) > 17 (treba ocijeniti nakon evakuacije ascitesa) i Karnofsky indeksom > 60.

#### Akutne infekcije

U prisutnosti čimbenika koji utječu na rad imunološkog sustava, posebno akutnih infekcija, ne preporučuje se primjena Removaba.

#### Evakuacija ascitesa

Odgovarajuća evakuacija ascitesa preduvjet je za liječenje Removabom kako bi se osigurala stabilnost cirkulacije i funkcije bubrega. Ovo mora uključivati barem evakuaciju ascitesa do zaustavljanja spontanog istjecanja ili do olakšanja simptoma i, ako je primjereno, potporno liječenje kristaloidnim i/ili koloidnim otopinama.

#### Bolesnici s hemodinamskom insuficijencijom, edemom ili hipoproteinemijom

Prije svake infuzije Removaba potrebno je procijeniti volumen krvi, proteine u krvi, krvni tlak, puls i funkciju bubrega. **Stanja poput hipovolemije, hipoproteinemije, hipotenzije, cirkulatorne dekompenzacije i akutnog oštećenja funkcije bubrega moraju biti riješena prije svake infuzije Removaba.**

#### Oštećenje funkcije jetre ili tromboza/opstrukcija portalne vene

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije jetre većeg stupnja od umjerenog i/ili s više od 70% tkiva jetre zauzetog metastazama i/ili trombozom/opstrukcijom portalne vene. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega većeg stupnja od blagog. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni katumaksomaba u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Removab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se katumaksomab/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/odgoditi liječenje lijekom Removabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku katumaksomaba na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Removab malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Bolesnike koji tijekom infuzije razviju simptome potrebno je savjetovati da ne voze i ne rade sa strojevima do povlačenja simptoma.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave potječu iz integrirane sigurnosne analize koja je uključivala 12 kliničkih ispitivanja. 728 bolesnika primilo je katumaksomab intraperitonealno, 293 bolesnika u obliku infuzije u trajanju od 6 sati i 435 bolesnika u obliku infuzije u trajanju od 3 sata.

Cjelokupni sigurnosni profil Removaba karakteriziraju simptomi vezani uz otpuštanje citokina i gastrointestinalne reakcije.

Reakcije vezane uz otpuštanje citokina: sindrom sistemskog upalnog odgovora, kombinacija tahikardije, vrućice i/ili dispneje potencijalno opasna po život, može se razviti unutar 24 sata nakon infuzije katumaksomaba i smiruje se simptomatskim liječenjem. Ostale reakcije vezane uz otpuštanje citokina kao što su vrućica, zimica, mučnina i povraćanje 1. i 2. stupnja, prema CTCAE (američkog Nacionalnog instituta za rak, verziji 4.0) prijavljivane su vrlo često. Ovi simptomi posljedica su mehanizma djelovanja katumaksomaba i općenito su potpuno reverzibilni.

Gastrointestinalne reakcije poput boli u trbuhu, mučnine, povraćanja i proljeva su vrlo česte i većinom su stupnja 1 i 2 prema CTCAE, ali također su zabilježeni i viši stupnjevi, a povlače se na simptomatsko liječenje.

Sigurnosni profil katumaksomaba pri trosatnoj u odnosu na infuziju od 6 sati usporediv je s obzirom na vrstu, učestalost i težinu nuspojava. Povećana učestalost nekih nuspojava uočena je pri trajanju infuzije od 3 sata uključujući zimicu i hipotenziju (stupnjevi 1/2), proljev (svi stupnjevi) i umor (stupnjevi 1/2).

##### Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 nuspojave su navedene po organskim sustavima. Skupine učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tablica 1 Nuspojave u bolesnika koji su primali liječenje katumaksomabom**

| <b>Infekcije i infestacije</b>                         |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Često</i>                                           | Infekcija                                                                                                                        |
| <i>Manje često</i>                                     | Erythema induratum*, infekcija vezana uz uređaj*                                                                                 |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>               |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Anemija*, limfopenija, leukocitoza, neutrofilija                                                                                 |
| <i>Manje često</i>                                     | Trombocitopenija*, koagulopatija*                                                                                                |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                  |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Sindrom otpuštanja citokina*, hipersenzitivnost*                                                                                 |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>               |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Smanjen apetit*/anoreksija, dehidracija*, hipokalijemija, hipoalbuminemija, hiponatrijemija*, hipokalcijemija*, hipoproteinemija |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                       |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Anksioznost, nesаница                                                                                                            |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Glavobolja, vrtoglavica                                                                                                          |
| <i>Manje često</i>                                     | Konvulzije*                                                                                                                      |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                      |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Vrtoglavica                                                                                                                      |
| <b>Srčani poremećaji</b>                               |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Tahikardija*, uključujući sinus tahikardiju                                                                                      |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                            |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Hipotenzija*, hipertenzija*, crvenilo uz osjećaj vrućine                                                                         |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |                                                                                                                                  |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Često                                                       | Dispneja*, pleuralni izljev*, kašalj                                                                                                                                                              |
| Manje često                                                 | Plućna embolija*, hipoksija*                                                                                                                                                                      |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |                                                                                                                                                                                                   |
| Vrlo često                                                  | Bol u trbuhu*, mučnina*, povraćanje*, proljev*                                                                                                                                                    |
| Često                                                       | Konstipacija*, dispepsija, bolovi zbog rastezanja trbušne stijenke, subileus*, flatulencija, želučani poremećaji, ileus *, gastroezofagealna refluksna bolest, suha usta                          |
| Manje često                                                 | Gastrointestinalno krvarenje*, crijevna opstrukcija*                                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Kolangitis*, hiperbilirubinemija                                                                                                                                                                  |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Osip*, eritem*, hiperhidroza, svrbež                                                                                                                                                              |
| Manje često                                                 | Reakcija kože*, alergijski dermatitis*                                                                                                                                                            |
| <b>Poremećaji vezivnog tkiva i mišićno-koštanog sustava</b> |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Bol u leđima, mialgija, artralgiya                                                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Proteinurija                                                                                                                                                                                      |
| Manje često                                                 | Akutno zatajenje bubrega*                                                                                                                                                                         |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        |                                                                                                                                                                                                   |
| Vrlo često                                                  | Pireksija*, umor*, zimica*                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | Bol, astenija*, sindrom sistemskog upalnog odgovora*, edem uključujući periferni edem*, opće fizičko pogoršanje zdravlja*, bol u prsima, bolest slična gripi, slabost*, eritem na mjestu katetera |
| Manje često                                                 | Ekstravazacija*, upala na mjestu primjene*                                                                                                                                                        |

\* također su prijavljeni kao ozbiljne nuspojave  
podcrtano: vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava"

#### Opis odabranih nuspojava

Primjenjuju se sljedeće definicije prema kriterijima CTCAE američkog Nacionalnog instituta za rak (verziji 4.0):

CTCAE stupanj 1 = blage, CTCAE stupanj 2 = umjerene, CTCAE stupanj 3 = teške, CTCAE stupanj 4 = životno ugrožavajuće

#### Simptomi vezani uz otpuštanje citokina jačeg intenziteta

U 5,1% bolesnika pireksija je dosegla je intenzitet CTCAE stupnja 3 kao i sindrom otpuštanja citokina (1,0%), zimica (0,8%), mučnina (3,4%), povraćanje (4,4%), dispneja (1,6%) i hipo-/hipertenzija (2,1%/0,8%). Dispneja u jednog bolesnika (0,1%) i hipotenzija u 3 bolesnika (0,4%) prijavljeni su s intenzitetom CTCAE stupnja 4. Simptomi boli i pireksije mogu se ublažiti ili izbjeći premedikacijom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### Sindrom sistemskog upalnog odgovora

U 3,8% bolesnika simptomi sindroma sistemskog upalnog odgovora uočeni su unutar 24 sata nakon infuzije katmaksomaba. U tri bolesnika (0,4%) zabilježen je intenzitet stupnja 4 prema CTCAE. Ove su reakcije riješene simptomatskim liječenjem.

#### Bolovi u trbuhu

U 43,7% bolesnika bol u trbuhu prijavljena je kao nuspojava stupnja 3 u 8,2% bolesnika, ali je riješena simptomatskim liječenjem.

#### Jetreni enzimi

Često je zabilježen prolazni porast jetrenih enzima nakon primjene Removaba. Općenito, promjene laboratorijskih parametara nisu bile klinički značajne i većinom su se nakon završetka liječenja vratile na vrijednosti od prije početka liječenja.

Samo u slučaju klinički značajnog ili perzistirajućeg porasta vrijednosti potrebno je razmotriti daljnje dijagnostičke metode ili liječenje.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja. Bolesnici koji su primali doze katumaksomaba veće od preporučenih imali su ozbiljnije (stupanj 3) nuspojave.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC09

#### Mehanizam djelovanja

Katumaksomab je trifunkcionalno monoklonalno hibridno štakorsko-mišje protutijelo koje je specifično usmjereno protiv adhezijskih molekula epitelnih stanica (EpCAM) i CD3 antigena. EpCAM antigen pojačano je izražen u većine karcinoma (Tablica 2). CD3 je izražen na zrelih T stanicama kao sastavni dio T staničnog receptora. Treće funkcionalno mjesto vezivanja u Fc regiji katumaksomaba omogućava interakciju s drugim imunološkim stanicama putem Fcγ receptora. Zbog sposobnosti vezivanja katumaksomaba, tumorske stanice, T-stanice i druge imunološke stanice približavaju se jedne drugima. Tako se potiče zajednička imunološka reakcija protiv tumorskih stanica koja uključuje različite mehanizme djelovanja kao što su aktivacija T-stanica, stanično posredovana citotoksičnost ovisna o protutijelima, citotoksičnost ovisna o komplementu i fagocitoza. To rezultira uništavanjem tumorskih stanica.

**Tablica 2 Izraženost EpCAM antigena pri sijelima raka koji uzrokuju stvaranje ascitesa**

| Sijelo         | Podaci iz literature                        |                                              | Retrospektivni podaci iz ispitivanja IP-CAT-AC-03 |
|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                | Postotak tumora koji izražava EpCAM antigen | Postotak izljeva pozitivnih na EpCAM antigen | Postotak izljeva pozitivnih na EpCAM antigen      |
| Jajnik         | 90-92                                       | 79-100                                       | 98                                                |
| Želudac        | 96                                          | 75-100                                       | 100                                               |
| Debelo crijevo | 100                                         | 87-100                                       | 100                                               |
| Gušterača      | 98                                          | 83-100                                       | 80                                                |
| Dojka          | 45*-81                                      | 71-100                                       | 86                                                |
| Endometrij     | 94                                          | 100                                          | 100                                               |

\*= lobularni karcinom dojke

#### Farmakodinamički učinci

Antitumorska aktivnost katumaksomaba dokazana je *in vitro* i *in vivo*. Učinkovito uništavanje tumorskih stanica posredovano katumaksomabom *in vitro* zabilježeno je kod ciljnih stanica s niskom i visokom izraženošću EpCAM antigena, neovisno o primarnoj vrsti tumora. *In vivo* antitumorska aktivnost katumaksomaba potvrđena je u imunološki kompromitiranom mišjem modelu karcinoma jajnika u kojem je rast tumora odgođen intraperitonealnom primjenom katumaksomaba i ljudskih perifernih mononuklearnih stanica.

### Klinička djelotvornost

Djelotvornost katumaksomaba dokazana je u dva klinička ispitivanja u fazi III. U ova klinička ispitivanja nisu bili uključeni drugi bolesnici osim bolesnika bijele rase.

#### **IP-REM-AC-01**

Pivotalno, randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje u fazama II/III s dvije skupine ispitanika obuhvatilo je 258 bolesnika sa simptomatskim malignim ascitesom uzrokovanim EpCAM pozitivnim karcinomima od kojih je 170 bolesnika randomizirano u skupinu liječenu katumaksomabom. U ovom ispitivanju uspoređena je paracenteza uz primjenu katumaksomaba sa samom paracentezom (u kontroloj skupini).

Katumaksomab je primijenjen u bolesnika u kojih standardno liječenje nije bilo dostupno ili više nije bilo indicirano i koji su imali Karnofsky status najmanje 60. Katumaksomab je primijenjen u četiri intraperitonealne infuzije s povećanjem doza od 10, 20, 50 i 150 mikrograma na dan 0, 3, 7 i 10 (vidjeti dio 4.2). U pivotalnom ispitivanju IP-REM-AC-01 98,1% bolesnika hospitalizirano je s medijanom trajanja od 11 dana.

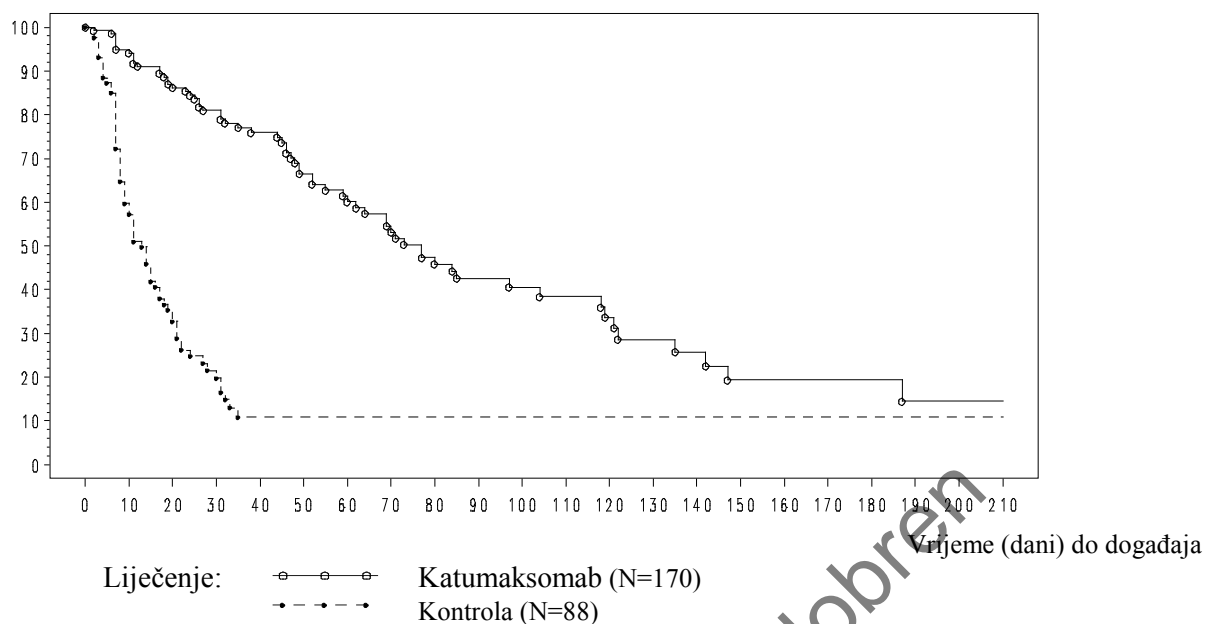
U ovom ispitivanju primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez punkcije što predstavlja kompozitni ishod definiran kao vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa ili smrti, što god se prije dogodilo. Rezultati preživljenja bez punkcije i vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa s obzirom na medijane i omjere hazarda prikazani su u Tablici 3. Kaplan-Meierova procjena vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa prikazana je na Slici 1.

**Tablica 3 Rezultati djelotvornosti (preživljenje bez punkcije i vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa) ispitivanja IP-REM-AC-01**

| Varijabla                                                               | Paracenteza +<br>katumaksomab<br>(N=170) | Paracenteza (kontrola)<br>(N=88) |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Preživljenje bez punkcije</b>                                        |                                          |                                  |
| Medijan preživljenja bez punkcije (dani)                                | 44                                       | 11                               |
| 95% CI za medijan (dani)                                                | [31; 49]                                 | [9; 16]                          |
| p-vrijednost<br>(log-rank test)                                         | < 0,0001                                 |                                  |
| Omjer hazarda (HR)                                                      | 0,310                                    |                                  |
| 95% CI za HR                                                            | [0,228; 0,423]                           |                                  |
| <b>Vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa</b>            |                                          |                                  |
| Medijan vremena do prve potrebne<br>terapijske punkcije ascitesa (dani) | 77                                       | 13                               |
| 95% CI za medijan (dani)                                                | [62; 104]                                | [9; 17]                          |
| p-vrijednost<br>(log-rank test)                                         | < 0,0001                                 |                                  |
| Omjer hazarda (HR)                                                      | 0,169                                    |                                  |
| 95% CI za HR                                                            | [0,114; 0,251]                           |                                  |

### Slika 1 Kaplan-Meierova procjena vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa u ispitivanju IP-REM-AC-01

Procijenjena vjerojatnost da neće biti korištena punkcija (%)



N: broj bolesnika u liječenoj grupi.

Djelotvornost liječenja paracentezom i katumaksomabom u bolesnika sa zloćudnim ascitesom zbog EpCAM pozitivnih karcinoma bila je statistički značajno veća od one sa samom paracentezom u odnosu na preživljenje bez punkcije i vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa.

Nakon završetka ispitivanja bolesnici su praćeni do smrti kako bi se procijenilo ukupno preživljenje (Tablica 4).

**Tablica 4 Ukupno preživljenje u ispitivanju IP-REM-AC-01 nakon njegovog završetka**

|                               | Paracenteza +<br>katumaksomab<br>(N=170) | Paracenteza (kontrola)<br>(N=88) |
|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| Omjer hazarda (HR)            | 0,798                                    |                                  |
| 95% CI za HR                  | [0,606; 1,051]                           |                                  |
| 6-mjesečna stopa preživljenja | 27,5%                                    | 17,1%                            |
| 1-godišnja stopa preživljenja | 11,4%                                    | 2,6%                             |
| Medijan ukupnog preživljenja  | 72                                       | 71                               |
| 95% CI za medijan (dani)      | [61; 98]                                 | [54; 89]                         |
| p-vrijednost (log-rank test)  | 0,1064                                   |                                  |

Sveukupno 45 od 88 (51%) bolesnika u kontrolnoj skupini prešlo je na liječenje katumaksomabom.

#### IP-CAT-AC-03

Ovo potvrдно, randomizirano, otvoreno ispitivanje u fazi IIIb s dvije skupine ispitanika, na 219 bolesnika s epitelnim rakom i simptomatskim malignim ascitesom koji zahtijeva punkciju i evakuaciju ascitesa, uspoređivalo je liječenje katumaksomabom uz 25 mg prednizolona u premedikaciji naspram liječenja samim katumaksomabom. Katumaksomab je primjenjen u četiri 3-satne i.p. infuzije konstantne brzine u dozama od 10, 20, 50 i 150 mikrograma na dan 0, 3, 7 i 10, kod obje skupine ispitanika. Populacija bolesnika bila je usporediva s onom u pivotalnom ispitivanju.

Kako bi se procijenio učinak premedikacije prednizolonom na sigurnost i djelotvornost, kao primarni ishod sigurnosti ispitivan je "kompozitni sigurnosni rezultat", a kao dodatni primarni ishod djelotvornosti "preživljenje bez punkcije".

Kompozitni sigurnosni rezultat procjenjivao je učestalost i težinu glavnih poznatih nuspojava: pireksije, mučnine, povraćanja i boli u trbuhu u obje liječene skupine. Primjena prednizolona kao premedikacije nije rezultirala smanjenjem ovih nuspojava.

Primarni ishod djelotvornosti, preživljenje bez punkcije, bio je složeni ishod definiran kao vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa ili smrti, što god se prvo dogodilo (identično ključnom ispitivanju).

**Tablica 5 Rezultati djelotvornosti (preživljenje bez punkcije i vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa) ispitivanja IP-CAT-AC-03**

| Varijabla                                                            | Katumaksomab + prednizolon (N=111) | Katumaksomab (N=108) | Zajednička populacija (N=219) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Preživljenje bez punkcije                                            |                                    |                      |                               |
| Medijan preživljenja bez punkcije (dani)                             | 30                                 | 37                   | 35                            |
| 95% CI za medijan (dani)                                             | [23; 67]                           | [24; 61]             | [26; 59]                      |
| p-vrijednost (log-rank test)                                         | 0,402                              |                      |                               |
| Omjer hazarda (HR) (katumaksomab naspram katumaksomab + prednizolon) | 1,130                              |                      |                               |
| 95% CI za HR                                                         | [0,845; 1,511]                     |                      |                               |
| Vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa                |                                    |                      |                               |
| Medijan vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa (dani) | 78                                 | 102                  | 97                            |
| 95% CI za medijan (dani)                                             | [30; 223]                          | [69; 159]            | [67; 155]                     |
| p-vrijednost (log-rank test)                                         | 0,599                              |                      |                               |
| Omjer hazarda (HR) (katumaksomab naspram katumaksomab + prednizolon) | 0,901                              |                      |                               |
| 95% CI za HR                                                         | [0.608; 1.335]                     |                      |                               |

Kao sekundarni ishod procjenjivano je ukupno preživljenje (Tablica 6)

**Tablica 6 Ukupno preživljenje u ispitivanju IP-CAT-AC-03 nakon njegovog završetka**

|                                                                      | Katumaksomab + prednizolon (N=111) | Katumaksomab (N=108) | Zajednička populacija (N=219) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Medijan ukupnog preživljenja (dani)                                  | 124                                | 86                   | 103                           |
| 95% CI za medijan (dani)                                             | [97,0; 169,0]                      | [72,0; 126,0]        | [82; 133]                     |
| p-vrijednost (log-rank test)                                         | 0,186                              |                      |                               |
| Omjer hazarda (HR) (katumaksomab naspram katumaksomab + prednizolon) | 1,221                              |                      |                               |
| 95% CI za HR                                                         | [0.907; 1.645]                     |                      |                               |

### Imunogenost

Indukcija ljudskih protu-mišjih (štakorskih i/ili mišjih) protutijela (HAMA/HARA) intrinzični je učinak mišjih monoklonalnih protutijela. Postojeći podaci o katumaksomabu koji potječu iz pivotalnog ispitivanja pokazuju da je samo 5,6% bolesnika (7/124) bilo HAMA pozitivno prije 4. infuzije. HAMA protutijela bila su prisutna u 94% bolesnika mjesec dana nakon posljednje infuzije katumaksomaba. Nisu zabilježene reakcije preosjetljivosti.

Bolesnici koji su razvili HAMA protutijela 8 dana nakon liječenja katumaksomabom pokazali su bolji klinički ishod, mjereno preživljenjem bez punkcije, vremenom do sljedeće punkcije i ukupnim preživljenjem, u usporedbi s HAMA negativnim bolesnicima.

U ispitivanju izvedivosti kojim je procjenjivan drugi ciklus i.p. infuzija koji se sastojao od 10, 20, 50 i 150 mikrograma katumaksomaba u 8 bolesnika s malignim ascitesom zbog karcinoma (IP-CAT-AC-04) adenozin deaminaza (ADA) bila je detektibilna u svim dostupnim uzorcima ascitesa i plazme pri probiru. Bolesnici su ostali pozitivni na adenozin deaminazu tijekom liječenja i praćenja. Unatoč preterapijskim vrijednostima adenozin deaminaze svi su bolesnici primili sve 4 infuzije katumaksomaba. Medijan vremena preživljenja bez punkcije bio je 47,5 dana, medijan vremena do prve terapijske punkcije 60,0 dana i medijan ukupnog preživljenja 406,5 dana. Svi su bolesnici imali simptome vezane uz mehanizam djelovanja katumaksomaba sa sigurnosnim profilom usporedivim u s onim pri prvom ciklusu liječenja i.p. infuzijama. Nisu zabilježene reakcije preosjetljivosti.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika katumaksomaba tijekom i nakon četiri infuzije intraperitonealne primijenjene od 10, 20, 50 i 150 mikrograma katumaksomaba ispitivana je u 13 bolesnika sa simptomatskim malignim ascitesom zbog EpCAM pozitivnog karcinoma.

Postojala je velika raznolikost među ispitanicima. Geometrijska srednja vrijednost plazmatske  $C_{max}$  bila je približno 0,5 ng/ml (raspon od 0 do 2,3), a geometrijska srednja vrijednost plazmatskog AUC-a bila je približno 1,7 dan\* ng/ml (raspon < od donje granice mjerljivosti do 13,5). Geometrijska srednja vrijednost prividnog poluvijeka eliminacije iz plazme - ( $t_{1/2}$ ) bila je približno 2,5 dana (raspon 0,7 do 17).

Katumaksomab je bio detektibilan u ascitesu i u plazmi. Koncentracije su rasle s porastom broja infuzija i porastom primjenjivanih doza u većine bolesnika. Vrijednosti u plazmi smanjivale su se nakon postizanja maksimuma nakon primjene pojedine doze.

### Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Primjena katumaksomaba na životinjskim modelima nije rezultirala nikakvim znakovima abnormalne ili akutne toksičnosti vezane uz lijek ili znakovima lokalne netolerancije na mjestu injekcije/infuzije. Međutim, ovi rezultati imaju ograničenu vrijednost zbog specifičnosti vezane za vrstu kod katumaksomaba.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti kod ponavljane primjene doze, genotoksičnosti, karcinogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev citrat  
citratna kiselina hidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### *Nakon razrjeđivanja*

Pripremljena otopina za infuziju fizički je i kemijski stabilna 48 sati na 2°C do 8°C i 24 sata na temperaturi ne većoj od 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, a to ne bi trebalo biti duže od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,1 ml koncentrata za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I, silikonizirano) s čepom klipa (bromobutil guma) i luer lock sustavom (silikonizirani polipropilen i polikarbonat) sa zatvaračem vrha (stiren butadien guma) s cjevčicom; veličina pakiranja: 1.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

#### Potreban materijal i oprema

Sljedeće komponente moraju se koristiti za razrjeđivanje i primjenu Removaba jer je Removab kompatibilan samo s:

- polipropilenskim štrcaljkama od 50 ml
- polietilenskim perfuzijskim cijevima s unutrašnjim promjerom od 1 mm i dužinom od 150 cm
- polikarbonantnim infuzijskim ventilima/Y spoj
- poliuretanom, poliuretanskim kateterima obloženim silikonom

Uz to, potrebno je sljedeće:

- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju
- precizna perfuzijska pumpa

#### Upute za razrjeđivanje prije primjene

Removab treba pripremiti zdravstveni djelatnik prikladnom aseptičkom tehnikom.

Vanjska površina napunjene štrcaljke nije sterilna.

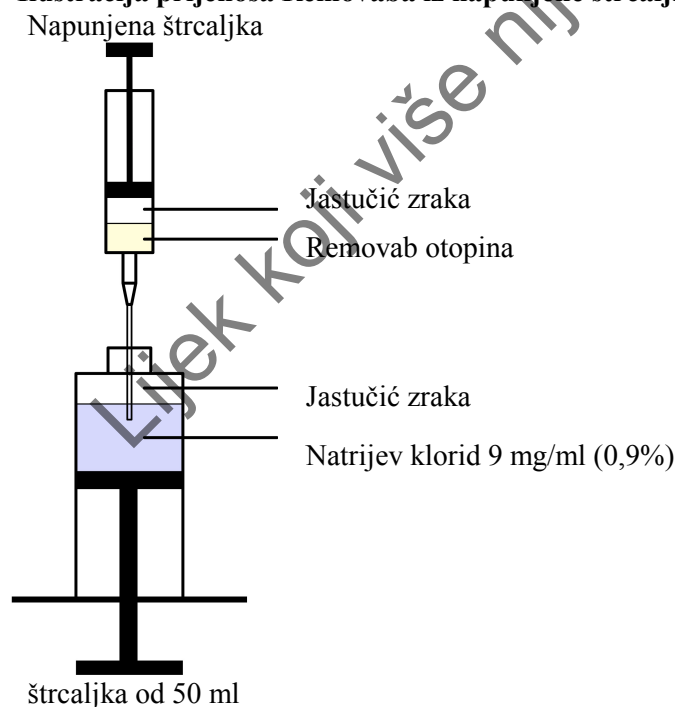
- S obzirom na dozu, potrebna količina 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju izvlači se štrcaljkom od 50 ml (Tablica 7).
- Dodatni jastučić zraka od najmanje 3 ml uključen je u štrcaljku od 50 ml .
- Ukloni se zatvarač vrha s Removab napunjene štrcaljke pri čemu ona mora biti usmjerena vrhom prema gore.
- Priložena se cjevčica pričvrsti na Removab napunjenu štrcaljku. Za svaku štrcaljku koristi se nova cjevčica.
- Cjevčica napunjene štrcaljke umetne se kroz otvor štrcaljke od 50 ml tako da je cjevčica uronjena u 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijevog klorida za injekciju (Slika 2).
- Cijeli se sadržaj štrcaljke (Removab koncentrat zajedno s jastučićem zraka) ubrizga iz napunjene štrcaljke izravno u 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijevog klorida za injekciju.
- Klip se NE SMIJE povlačiti prema natrag radi ispiranja napunjene štrcaljke kako bi se izbjegla kontaminacija i osiguralo da je istisnut ispravan volumen.

- Štrcaljka od 50 ml se zatvori zatvaračem i nježno protrese kako bi se otopina promiješala. Uklanjaju se svi mjehurići zraka iz štrcaljke od 50 ml.
- Naljepnica koja se može odvojiti s unutrašnje strane Removab kartonske kutije, a na kojoj je natpis "Razrijeđeni Removab. Samo za primjenu u trbušnu šupljinu." mora se pričvrstiti na štrcaljku od 50 ml koja sadrži razrijeđenu otopinu Removaba za primjenu u trbušnu šupljinu. Ovo je mjera opreza kako bi se osiguralo da se Removab primjeni isključivo u trbušnu šupljinu.
- Štrcaljka od 50 ml umetne se u infuzijsku pumpu.

**Tablica 7 Priprema Removab otopine za primjenu u trbušnu šupljinu**

| Broj infuzija /<br>Doza       | Broj Removab napunjenih<br>štrcaljki    |                                         | Ukupan<br>volumen<br>Removab<br>koncentrata za<br>otopinu za<br>infuziju | Natrijev klorid<br>9 mg/ml<br>(0,9%) otopina<br>za injekciju | Konačan<br>volumen za<br>primjenu |
|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                               | 10 mikrograma<br>napunjena<br>štrcaljka | 50 mikrograma<br>napunjena<br>štrcaljka |                                                                          |                                                              |                                   |
| 1. infuzija<br>10 mikrograma  | 1                                       |                                         | 0,1 ml                                                                   | 10 ml                                                        | 10,1 ml                           |
| 2. infuzija<br>20 mikrograma  | 2                                       |                                         | 0,2 ml                                                                   | 20 ml                                                        | 20,2 ml                           |
| 3. infuzija<br>50 mikrograma  |                                         | 1                                       | 0,5 ml                                                                   | 49,5 ml                                                      | 50 ml                             |
| 4. infuzija<br>150 mikrograma |                                         | 3                                       | 1,5 ml                                                                   | 48,5 ml                                                      | 50 ml                             |

**Slika 2 Ilustracija prijenosa Removaba iz napunjene štrcaljke u štrcaljku od 50 ml**



#### Način primjene

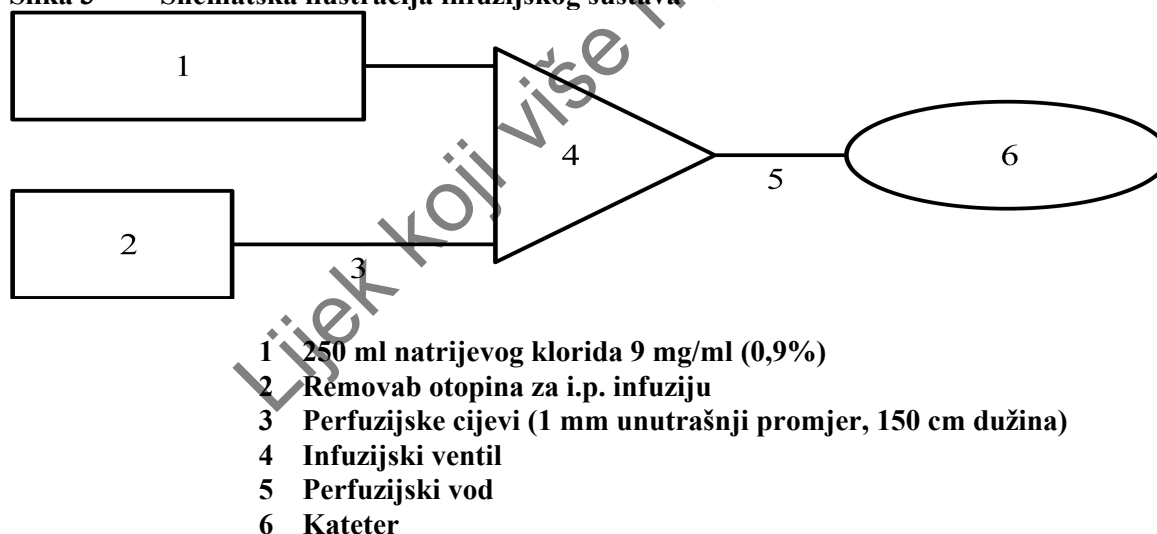
Kateter za primjenu u trbušnu šupljinu trebao bi pod kontrolom ultrazvuka uvesti liječnik s iskustvom u postupku primjene lijeka u trbušnu šupljinu. Kateter se koristi za drenažu ascitesa i infuziju razrijeđenog Removaba i 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju. Preporučuje se da kateter ostane u trbušnoj šupljini tijekom cijelog trajanja liječenja. Može se ukloniti dan nakon posljednje infuzije.

Prije svake primjene Removaba mora se drenirati ascites do prestanka spontanog istjecanja ili do smirivanja simptoma (vidjeti dio 4.4). Posljedično, prije svake primjene Removaba primjenjuje se 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju kako bi se pospješila raspodjela protutijela u trbušnoj šupljini.

Removab se mora primjenjivati u trbušnu šupljinu infuzijom tijekom najmanje 3 sata putem sustava pumpe za kontinuiranu infuziju kao što je opisano u sljedećem tekstu:

- Štrcaljka od 50 ml koja sadrži razrijeđenu Removab otopinu za infuziju namjesti se na preciznu pumpu.
- Oprema perfuzijskih cijevi spojena s preciznom pumpom prethodno se napuni razrijeđenom Removab otopinom za infuziju. Moraju se koristiti perfuzijske cijevi s unutrašnjim promjerom od 1 mm i dužinom od 150 cm.
- Perfuzijske cijevi spoje se u Y spoj.
- Paralelno sa svakom primjenom Removaba primjenjuje se 250 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju putem infuzijskog ventila/Y spoja u perfuzijskoj cijevi katetera.
- Brzina pumpe podešava se prema volumenu koji se mora primijeniti i rasporedu vremena infuzije.
- Kada je štrcaljka od 50 ml koja sadrži razrijeđenu Removab otopinu za infuziju prazna, zamijeni se štrcaljkom od 50 ml koja sadrži 20 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju do kraja predviđenog vremena za infuziju kako bi se uklonio mrtvi volumen u perfuzijskoj cijevi (približno 2 ml) pod nepromijenjenim uvjetima. Preostala 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju može se baciti.
- Kateter se drži zatvorenim do sljedeće infuzije.
- Dan nakon posljednje infuzije učini se drenaža ascitesa do prestanka spontanog istjecanja. Posljedično, kateter se može ukloniti.

**Slika 3 Shematska ilustracija infuzijskog sustava**



## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/512/001

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20 travnja 2009

Datum posljednje obnove: 18 prosinac 2013

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

## 1. NAZIV LIJEKA

Removab 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mikrograma katumaksomaba\* u 0,5 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

\*monoklonsko štakorsko-mišje hibridno IgG2 protutijelo proizvedeno u hibridoma-hibridnoj štakorsko-mišjoj staničnoj liniji

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Removab je indiciran za liječenje malignog ascitesa intraperitonealnom primjenom u odraslih s EpCAM pozitivnim karcinomima u kojih standardno liječenje nije dostupno ili više nije indicirano.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Removab se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

#### Doziranje

Prije intraperitonealne primjene preporučuje se premedikacija analgetičkim / antipiretičkim / nesteroidnim antiflogističnim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

Četiri infuzije Removaba za intraperitonealnu primjenu doziraju se na sljedeći način:

- |         |                |         |
|---------|----------------|---------|
| 1. doza | 10 mikrograma  | 0. dan  |
| 2. doza | 20 mikrograma  | 3. dan  |
| 3. doza | 50 mikrograma  | 7. dan  |
| 4. doza | 150 mikrograma | 10. dan |

Removab je potrebno primjenjivati u obliku intraperitonealne infuzije konstantne brzine, u trajanju od najmanje 3 sata. U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su infuzije od 3 i 6 sati. Za prvu od četiri doze, trajanje infuzije od 6 sati može se razmotriti ovisno o zdravstvenom stanju bolesnika. Razdoblje od najmanje dva kalendarska dana bez infuzije mora proći između pojedinih doza infuzije. Interval između pojedinih doza infuzije može se produžiti u slučaju pojave značajnih nuspojava. Ukupno trajanje liječenja ne bi smjelo biti dulje od 20 dana.

#### *Nadzor*

Preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika nakon završetka infuzije Removaba. U ključnom ispitivanju bolesnici su bili nadzirani 24 sata nakon svake infuzije.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije jetre većeg stupnja od umjerenog i/ili s više od 70% tkiva jetre zahvaćenog metastazama i/ili trombozom/opstrukcijom portalne vene. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega većim od blagog. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene Removaba u pedijatrijskoj populaciji u odobrenoj indikaciji.

### Način primjene

Removab se mora primjenjivati **isključivo** u obliku **intraperitonealne infuzije**.

Removab **se ne smije** primjenjivati intraperitonealno u obliku bolusa ili nekim drugim putem primjene. Za podatke o perfuzijskom sustavu, vidjeti dio 4.4.

#### *Potreban je oprez pri pripremi prije primjene lijeka*

Prije primjene Removaba koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je razrijediti u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijevog klorida za injekciju. Razrijeđena infuzijska otopina Removaba primjenjuje se intraperitonealno konstantnom brzinom infuzije pomoću prikladne infuzijske pumpe.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na mišje (štakora i/ili miša) proteine.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Removab **se ne smije** primjenjivati u obliku bolusa ili nekim drugim načinom primjene osim u trbušnu šuplinu.

#### Simptomi povezani uz otpuštanje citokina

S obzirom da otpuštanje proupalnih i citotoksičnih citokina započinje vezanjem katumaksomaba na imunološke i tumorske stanice, simptomi vezani uz otpuštanje citokina kao što su vrućica, mučnina, povraćanje i zimica su vrlo često prijavljivani tijekom i nakon primjene Removaba (vidjeti dio 4.8). Dispneja te hipo/hipertenzija bili su česti. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s malignim ascitesom rutinski je intravenski primjenjivano 1000 mg paracetamola prije infuzije Removaba sa svrhom kontrole boli i pireksije. Unatoč navedenoj premedikaciji, bolesnici su razvili prethodno navedene nuspojave intenziteta do 3. stupnja prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (CTCAE) američkog Nacionalnog instituta za rak, verziji 3.0. Preporučuje se druga ili dodatna standardna premedikacija s analgetičkim/antipiretičkim/nesteroidnim antiflogističnim lijekovima.

Sindrom sistemskog upalnog odgovora, koji se također može pojaviti zbog mehanizma djelovanja katumaksomaba, općenito se razvija unutar 24 sata nakon infuzije Removaba sa simptomima vrućice, tahikardije, tahipneje i leukocitoze (vidjeti dio 4.8). Standardno liječenje ili premedikacija, npr. analgetsko/antipiretsko/nesteroidno antiflogistično primjereno je za ograničavanje rizika.

#### Bolovi u trbuhu

Bolovi u trbuhu često su prijavljivani kao nuspojava. Ovaj se prolazni učinak djelomično smatra posljedicom intraperitonealnog puta primjene.

#### Funkcionalno stanje i ITM

Za primjenu infuzije Removaba potrebno je solidno funkcionalno stanje karakterizirano indeksom tjelesne mase (ITM) > 17 (treba ocijeniti nakon evakuacije ascitesa) i Karnofsky indeksom > 60.

#### Akutne infekcije

U prisutnosti čimbenika koji utječu na rad imunološkog sustava, posebno akutnih infekcija, ne preporučuje se primjena Removaba.

#### Evakuacija ascitesa

Odgovarajuća evakuacija ascitesa preduvjet je za liječenje Removabom kako bi se osigurala stabilnost cirkulacije i funkcije bubrega. Ovo mora uključivati barem evakuaciju ascitesa do zaustavljanja spontanog istjecanja ili do olakšanja simptoma i, ako je primjereno, potpuno liječenje kristaloidnim i/ili koloidnim otopinama.

#### Bolesnici s hemodinamskom insuficijencijom, edemom ili hipoproteinemijom

Prije svake infuzije Removaba potrebno je procijeniti volumen krvi, proteine u krvi, krvni tlak, puls i funkciju bubrega. **Stanja poput hipovolemije, hipoproteinemije, hipotenzije, cirkulatorne dekompenzacije i akutnog oštećenja funkcije bubrega moraju biti riješena prije svake infuzije Removaba.**

#### Oštećenje funkcije jetre ili tromboza/opstrukcija portalne vene

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije jetre većeg stupnja od umjerenog i/ili s više od 70% tkiva jetre zauzetog metastazama i/ili trombozom/opstrukcijom portalne vene. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanja nisu uključivani bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega većeg stupnja od blagog. Liječenje ovih bolesnika Removabom dolazi u obzir samo nakon detaljne procjene koristi/rizika.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni katumaksomaba u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Removab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se katumaksomab/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/odgoditi liječenje lijekom Removabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku katumaksomaba na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Removab malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Bolesnike koji tijekom infuzije razviju simptome potrebno je savjetovati da ne voze i ne rade sa strojevima do povlačenja simptoma.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave potječu iz integrirane sigurnosne analize koja je uključivala 12 kliničkih ispitivanja. 728 bolesnika primilo je katumaksomab intraperitonealno, 293 bolesnika u obliku infuzije u trajanju od 6 sati i 435 bolesnika u obliku infuzije u trajanju od 3 sata.

Cjelokupni sigurnosni profil Removaba karakteriziraju simptomi vezani uz otpuštanje citokina i gastrointestinalne reakcije.

Reakcije vezane uz otpuštanje citokina: sindrom sistemskog upalnog odgovora, kombinacija tahikardije, vrućice i/ili dispneje potencijalno opasna po život, može se razviti unutar 24 sata nakon infuzije katumaksomaba i smiruje se simptomatskim liječenjem. Ostale reakcije vezane uz otpuštanje citokina kao što su vrućica, zimica, mučnina i povraćanje 1. i 2. stupnja, prema CTCAE (američkog Nacionalnog instituta za rak, verziji 4.0) prijavljivane su vrlo često. Ovi simptomi posljedica su mehanizma djelovanja katumaksomaba i općenito su potpuno reverzibilni.

Gastrointestinalne reakcije poput boli u trbuhu, mučnine, povraćanja i proljeva su vrlo česte i većinom su stupnja 1 i 2 prema CTCAE, ali također su zabilježeni i viši stupnjevi, a povlače se na simptomatsko liječenje.

Sigurnosni profil katumaksomaba pri trosatnoj u odnosu na infuziju od 6 sati usporediv je s obzirom na vrstu, učestalost i težinu nuspojava. Povećana učestalost nekih nuspojava uočena je pri trajanju infuzije od 3 sata uključujući zimicu i hipotenziju (stupnjevi 1/2), proljev (svi stupnjevi) i umor (stupnjevi 1/2).

##### Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 nuspojave su navedene po organskim sustavima. Skupine učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tablica 1 Nuspojave u bolesnika koji su primali liječenje katumaksomabom**

| <b>Infekcije i infestacije</b>                         |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Često</i>                                           | Infekcija                                                                                                                        |
| <i>Manje često</i>                                     | Erythema induratum*, infekcija vezana uz uređaj*                                                                                 |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>               |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Anemija*, limfopenija, leukocitoza, neutrofilija                                                                                 |
| <i>Manje često</i>                                     | Trombocitopenija*, koagulopatija*                                                                                                |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                  |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Sindrom otpuštanja citokina*, hipersenzitivnost*                                                                                 |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>               |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Smanjen apetit*/anoreksija, dehidracija*, hipokalijemija, hipoalbuminemija, hiponatrijemija*, hipokalcijemija*, hipoproteinemija |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                       |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Anksioznost, nesanic                                                                                                             |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                     |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Glavobolja, vrtoglavica                                                                                                          |
| <i>Manje često</i>                                     | Konvulzije*                                                                                                                      |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                      |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Vrtoglavica                                                                                                                      |
| <b>Srčani poremećaji</b>                               |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Tahikardija*, uključujući sinus tahikardiju                                                                                      |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                            |                                                                                                                                  |
| <i>Često</i>                                           | Hipotenzija*, hipertenzija*, crvenilo uz osjećaj vrućine                                                                         |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> |                                                                                                                                  |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Često                                                       | Dispneja*, pleuralni izljev*, kašalj                                                                                                                                                              |
| Manje često                                                 | Plućna embolija*, hipoksija*                                                                                                                                                                      |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         |                                                                                                                                                                                                   |
| Vrlo često                                                  | Bol u trbuhu*, mučnina*, povraćanje*, proljev*                                                                                                                                                    |
| Često                                                       | Konstipacija*, dispepsija, bolovi zbog rastezanja trbušne stijenke, subileus*, flatulencija, želučani poremećaji, ileus *, gastroezofagealna refluksna bolest, suha usta                          |
| Manje često                                                 | Gastrointestinalno krvarenje*, crijevna opstrukcija*                                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Kolangitis*, hiperbilirubinemija                                                                                                                                                                  |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Osip*, eritem*, hiperhidroza, svrbež                                                                                                                                                              |
| Manje često                                                 | Reakcija kože*, alergijski dermatitis*                                                                                                                                                            |
| <b>Poremećaji vezivnog tkiva i mišićno-koštanog sustava</b> |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Bol u leđima, mialgija, artralgiya                                                                                                                                                                |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               |                                                                                                                                                                                                   |
| Često                                                       | Proteinurija                                                                                                                                                                                      |
| Manje često                                                 | Akutno zatajenje bubrega*                                                                                                                                                                         |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        |                                                                                                                                                                                                   |
| Vrlo često                                                  | Pireksija*, umor*, zimica*                                                                                                                                                                        |
| Često                                                       | Bol, astenija*, sindrom sistemskog upalnog odgovora*, edem uključujući periferni edem*, opće fizičko pogoršanje zdravlja*, bol u prsima, bolest slična gripi, slabost*, eritem na mjestu katetera |
| Manje često                                                 | Ekstravazacija*, upala na mjestu primjene*                                                                                                                                                        |

\* također su prijavljeni kao ozbiljne nuspojave  
podcrtano: vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava"

#### Opis odabranih nuspojava

Primjenjuju se sljedeće definicije prema kriterijima CTCAE američkog Nacionalnog instituta za rak (verziji 4.0):

CTCAE stupanj 1 = blage, CTCAE stupanj 2 = umjerene, CTCAE stupanj 3 = teške, CTCAE stupanj 4 = životno ugrožavajuće

#### Simptomi vezani uz otpuštanje citokina jačeg intenziteta

U 5,1% bolesnika pireksija je dosegla je intenzitet CTCAE stupnja 3 kao i sindrom otpuštanja citokina (1,0%), zimica (0,8%), mučnina (3,4%), povraćanje (4,4%), dispneja (1,6%) i hipo-/hipertenzija (2,1%/0,8%). Dispneja u jednog bolesnika (0,1%) i hipotenzija u 3 bolesnika (0,4%) prijavljeni su s intenzitetom CTCAE stupnja 4. Simptomi boli i pireksije mogu se ublažiti ili izbjeći premedikacijom (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

#### Sindrom sistemskog upalnog odgovora

U 3,8% bolesnika simptomi sindroma sistemskog upalnog odgovora uočeni su unutar 24 sata nakon infuzije katmaksomaba. U tri bolesnika (0,4%) zabilježen je intenzitet stupnja 4 prema CTCAE. Ove su reakcije riješene simptomatskim liječenjem.

#### Bolovi u trbuhu

U 43,7% bolesnika bol u trbuhu prijavljena je kao nuspojava stupnja 3 u 8,2% bolesnika, ali je riješena simptomatskim liječenjem.

#### Jetreni enzimi

Često je zabilježen prolazni porast jetrenih enzima nakon primjene Removaba. Općenito, promjene laboratorijskih parametara nisu bile klinički značajne i većinom su se nakon završetka liječenja vratile na vrijednosti od prije početka liječenja.

Samo u slučaju klinički značajnog ili perzistirajućeg porasta vrijednosti potrebno je razmotriti daljnje dijagnostičke metode ili liječenje.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja. Bolesnici koji su primali doze katumaksomaba veće od preporučenih imali su ozbiljnije (stupanj 3) nuspojave.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC09

#### Mehanizam djelovanja

Katumaksomab je trifunkcionalno monoklonalno hibridno štakorsko-mišje protutijelo koje je specifično usmjereno protiv adhezijskih molekula epitelnih stanica (EpCAM) i CD3 antigena. EpCAM antigen pojačano je izražen u većine karcinoma (Tablica 2). CD3 je izražen na zrelih T stanicama kao sastavni dio T staničnog receptora. Treće funkcionalno mjesto vezivanja u Fc regiji katumaksomaba omogućava interakciju s drugim imunološkim stanicama putem Fc $\gamma$  receptora. Zbog sposobnosti vezivanja katumaksomaba, tumorske stanice, T-stanice i druge imunološke stanice približavaju se jedne drugima. Tako se potiče zajednička imunološka reakcija protiv tumorskih stanica koja uključuje različite mehanizme djelovanja kao što su aktivacija T-stanica, stanično posredovana citotoksičnost ovisna o protutijelima, citotoksičnost ovisna o komplementu i fagocitoza. To rezultira uništavanjem tumorskih stanica.

Tablica 2 Izraženost EpCAM antigena pri sijelima raka koji uzrokuju stvaranje ascitesa

| Sijelo         | Podaci iz literature                        |                                              | Retrospektivni podaci iz ispitivanja IP-CAT-AC-03 |
|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                | Postotak tumora koji izražava EpCAM antigen | Postotak izljeva pozitivnih na EpCAM antigen | Postotak izljeva pozitivnih na EpCAM antigen      |
| Jajnik         | 90-92                                       | 79-100                                       | 98                                                |
| Želudac        | 96                                          | 75-100                                       | 100                                               |
| Debelo crijevo | 100                                         | 87-100                                       | 100                                               |
| Gušterača      | 98                                          | 83-100                                       | 80                                                |
| Dojka          | 45*-81                                      | 71-100                                       | 86                                                |
| Endometrij     | 94                                          | 100                                          | 100                                               |

\*= lobularni karcinom dojke

#### Farmakodinamički učinci

Antitumorska aktivnost katumaksomaba dokazana je *in vitro* i *in vivo*. Učinkovito uništavanje tumorskih stanica posredovano katumaksomabom *in vitro* zabilježeno je kod ciljnih stanica s niskom i visokom izraženošću EpCAM antigena, neovisno o primarnoj vrsti tumora. *In vivo* antitumorska aktivnost katumaksomaba potvrđena je u imunološki kompromitiranom mišjem modelu karcinoma jajnika u kojem je rast tumora odgođen intraperitonealnom primjenom katumaksomaba i ljudskih perifernih mononuklearnih stanica.

### Klinička djelotvornost

Djelotvornost katumaksomaba dokazana je u dva klinička ispitivanja u fazi III. U ova klinička ispitivanja nisu bili uključeni drugi bolesnici osim bolesnika bijele rase.

#### **IP-REM-AC-01**

Pivotalno, randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje u fazama II/III s dvije skupine ispitanika obuhvatilo je 258 bolesnika sa simptomatskim malignim ascitesom uzrokovanim EpCAM pozitivnim karcinomima od kojih je 170 bolesnika randomizirano u skupinu liječenu katumaksomabom. U ovom ispitivanju uspoređena je paracenteza uz primjenu katumaksomaba sa samom paracentezom (u kontroloj skupini).

Katumaksomab je primijenjen u bolesnika u kojih standardno liječenje nije bilo dostupno ili više nije bilo indicirano i koji su imali Karnofsky status najmanje 60. Katumaksomab je primijenjen u četiri intraperitonealne infuzije s povećanjem doza od 10, 20, 50 i 150 mikrograma na dan 0, 3, 7 i 10 (vidjeti dio 4.2). U pivotalnom ispitivanju IP-REM-AC-01 98,1% bolesnika hospitalizirano je s medijanom trajanja od 11 dana.

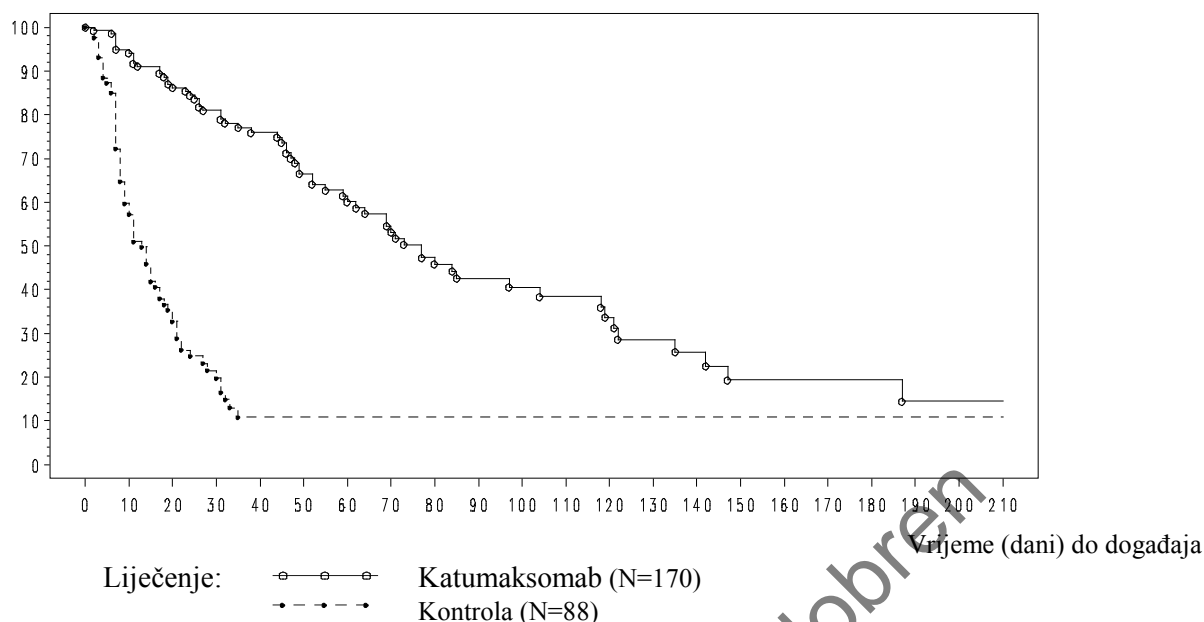
U ovom ispitivanju primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez punkcije što predstavlja kompozitni ishod definiran kao vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa ili smrti, što god se prije dogodilo. Rezultati preživljenja bez punkcije i vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa s obzirom na medijane i omjere hazarda prikazani su u Tablici 3. Kaplan-Meierova procjena vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa prikazana je na Slici 1.

**Tablica 3 Rezultati djelotvornosti (preživljenje bez punkcije i vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa) ispitivanja IP-REM-AC-01**

| Varijabla                                                               | Paracenteza +<br>katumaksomab<br>(N=170) | Paracenteza (kontrola)<br>(N=88) |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| Preživljenje bez punkcije                                               |                                          |                                  |
| Medijan preživljenja bez punkcije (dani)                                | 44                                       | 11                               |
| 95% CI za medijan (dani)                                                | [31; 49]                                 | [9; 16]                          |
| p-vrijednost<br>(log-rank test)                                         | < 0,0001                                 |                                  |
| Omjer hazarda (HR)                                                      | 0,310                                    |                                  |
| 95% CI za HR                                                            | [0,228; 0,423]                           |                                  |
| Vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa                   |                                          |                                  |
| Medijan vremena do prve potrebne<br>terapijske punkcije ascitesa (dani) | 77                                       | 13                               |
| 95% CI za medijan (dani)                                                | [62; 104]                                | [9; 17]                          |
| p-vrijednost<br>(log-rank test)                                         | < 0,0001                                 |                                  |
| Omjer hazarda (HR)                                                      | 0,169                                    |                                  |
| 95% CI za HR                                                            | [0,114; 0,251]                           |                                  |

### Slika 1 Kaplan-Meierova procjena vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa u ispitivanju IP-REM-AC-01

Procijenjena vjerojatnost da neće biti korištena punkcija (%)



N: broj bolesnika u liječenoj grupi.

Djelotvornost liječenja paracentezom i katumaksomabom u bolesnika sa zloćudnim ascitesom zbog EpCAM pozitivnih karcinoma bila je statistički značajno veća od one sa samom paracentezom u odnosu na preživljenje bez punkcije i vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa.

Nakon završetka ispitivanja bolesnici su praćeni do smrti kako bi se procijenilo ukupno preživljenje (Tablica 4).

**Tablica 4 Ukupno preživljenje u ispitivanju IP-REM-AC-01 nakon njegovog završetka**

|                               | Paracenteza +<br>katumaksomab<br>(N=170) | Paracenteza (kontrola)<br>(N=88) |
|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| Omjer hazarda (HR)            | 0,798                                    |                                  |
| 95% CI za HR                  | [0,606; 1,051]                           |                                  |
| 6-mjesečna stopa preživljenja | 27,5%                                    | 17,1%                            |
| 1-godišnja stopa preživljenja | 11,4%                                    | 2,6%                             |
| Medijan ukupnog preživljenja  | 72                                       | 71                               |
| 95% CI za medijan (dani)      | [61; 98]                                 | [54; 89]                         |
| p-vrijednost (log-rank test)  | 0,1064                                   |                                  |

Sveukupno 45 od 88 (51%) bolesnika u kontrolnoj skupini prešlo je na liječenje katumaksomabom.

#### IP-CAT-AC-03

Ovo potvrdno, randomizirano, otvoreno ispitivanje u fazi IIIb s dvije skupine ispitanika, na 219 bolesnika s epitelnim rakom i simptomatskim malignim ascitesom koji zahtijeva punkciju i evakuaciju ascitesa, uspoređivalo je liječenje katumaksomabom uz 25 mg prednizolona u premedikaciji naspram liječenja samim katumaksomabom. Katumaksomab je primjenjen u četiri 3-satne i.p. infuzije konstantne brzine u dozama od 10, 20, 50 i 150 mikrograma na dan 0, 3, 7 i 10, kod obje skupine ispitanika. Populacija bolesnika bila je usporediva s onom u pivotalnom ispitivanju.

Kako bi se procijenio učinak premedikacije prednizolonom na sigurnost i djelotvornost, kao primarni ishod sigurnosti ispitivan je "kompozitni sigurnosni rezultat", a kao dodatni primarni ishod djelotvornosti "preživljenje bez punkcije".

Kompozitni sigurnosni rezultat procjenjivao je učestalost i težinu glavnih poznatih nuspojava: pireksije, mučnine, povraćanja i boli u trbuhu u obje liječene skupine. Primjena prednizolona kao premedikacije nije rezultirala smanjenjem ovih nuspojava.

Primarni ishod djelotvornosti, preživljenje bez punkcije, bio je složeni ishod definiran kao vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa ili smrti, što god se prvo dogodilo (identično ključnom ispitivanju).

**Tablica 5 Rezultati djelotvornosti (preživljenje bez punkcije i vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa) ispitivanja IP-CAT-AC-03**

| Varijabla                                                            | Katumaksomab + prednizolon (N=111) | Katumaksomab (N=108) | Zajednička populacija (N=219) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Preživljenje bez punkcije                                            |                                    |                      |                               |
| Medijan preživljenja bez punkcije (dani)                             | 30                                 | 37                   | 35                            |
| 95% CI za medijan (dani)                                             | [23; 67]                           | [24; 61]             | [26; 59]                      |
| p-vrijednost (log-rank test)                                         | 0,402                              |                      |                               |
| Omjer hazarda (HR) (katumaksomab naspram katumaksomab + prednizolon) | 1,130                              |                      |                               |
| 95% CI za HR                                                         | [0,845; 1,511]                     |                      |                               |
| Vrijeme do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa                |                                    |                      |                               |
| Medijan vremena do prve potrebne terapijske punkcije ascitesa (dani) | 78                                 | 102                  | 97                            |
| 95% CI za medijan (dani)                                             | [30; 223]                          | [69; 159]            | [67; 155]                     |
| p-vrijednost (log-rank test)                                         | 0,599                              |                      |                               |
| Omjer hazarda (HR) (katumaksomab naspram katumaksomab + prednizolon) | 0,901                              |                      |                               |
| 95% CI za HR                                                         | [0.608; 1.335]                     |                      |                               |

Kao sekundarni ishod procjenjivano je ukupno preživljenje (Tablica 6)

**Tablica 6 Ukupno preživljenje u ispitivanju IP-CAT-AC-03 nakon njegovog završetka**

|                                                                         | Katumaksomab + prednizolon (N=111) | Katumaksomab (N=108) | Zajednička populacija (N=219) |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Medijan ukupnog preživljenja (dani)                                     | 124                                | 86                   | 103                           |
| 95% CI za medijan (dani)                                                | [97,0; 169,0]                      | [72,0; 126,0]        | [82; 133]                     |
| p-vrijednost (log-rank test)                                            | 0,186                              |                      |                               |
| Omjer hazarda (HR)<br>(katumaksomab naspram katumaksomab + prednizolon) | 1,221                              |                      |                               |
| 95% CI za HR                                                            | [0.907; 1.645]                     |                      |                               |

### Imunogenost

Indukcija ljudskih protu-mišjih (štakorskih i/ili mišjih) protutijela (HAMA/HARA) intrinzični je učinak mišjih monoklonalnih protutijela. Postojeći podaci o katumaksomabu koji potječu iz pivotalnog ispitivanja pokazuju da je samo 5,6% bolesnika (7/124) bilo HAMA pozitivno prije 4. infuzije. HAMA protutijela bila su prisutna u 94% bolesnika mjesec dana nakon posljednje infuzije katumaksomaba. Nisu zabilježene reakcije preosjetljivosti.

Bolesnici koji su razvili HAMA protutijela 8 dana nakon liječenja katumaksomabom pokazali su bolji klinički ishod, mjereno preživljenjem bez punkcije, vremenom do sljedeće punkcije i ukupnim preživljenjem, u usporedbi s HAMA negativnim bolesnicima.

U ispitivanju izvedivosti kojim je procjenjivan drugi ciklus i.p. infuzija koji se sastojao od 10, 20, 50 i 150 mikrograma katumaksomaba u 8 bolesnika s malignim ascitesom zbog karcinoma (IP-CAT-AC-04) adenozin deaminaza (ADA) bila je detektibilna u svim dostupnim uzorcima ascitesa i plazme pri probiru. Bolesnici su ostali pozitivni na adenozin deaminazu tijekom liječenja i praćenja. Unatoč preterapijskim vrijednostima adenozin deaminaze svi su bolesnici primili sve 4 infuzije katumaksomaba. Medijan vremena preživljenja bez punkcije bio je 47,5 dana, medijan vremena do prve terapijske punkcije 60,0 dana i medijan ukupnog preživljenja 406,5 dana. Svi su bolesnici imali simptome vezane uz mehanizam djelovanja katumaksomaba sa sigurnosnim profilom usporedivim u s onim pri prvom ciklusu liječenja i.p. infuzijama. Nisu zabilježene reakcije preosjetljivosti.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika katumaksomaba tijekom i nakon četiri infuzije intraperitonealne primijenjene od 10, 20, 50 i 150 mikrograma katumaksomaba ispitivana je u 13 bolesnika sa simptomatskim malignim ascitesom zbog EpCAM pozitivnog karcinoma.

Postojala je velika raznolikost među ispitanicima. Geometrijska srednja vrijednost plazmatske  $C_{max}$  bila je približno 0,5 ng/ml (raspon od 0 do 2,3), a geometrijska srednja vrijednost plazmatskog AUC-a bila je približno 1,7 dan\* ng/ml (raspon < od donje granice mjerljivosti do 13,5). Geometrijska srednja vrijednost prividnog poluvijeka eliminacije iz plazme - ( $t_{1/2}$ ) bila je približno 2,5 dana (raspon 0,7 do 17).

Katumaksomab je bio detektibilan u ascitesu i u plazmi. Koncentracije su rasle s porastom broja infuzija i porastom primjenjivanih doza u većine bolesnika. Vrijednosti u plazmi smanjivale su se nakon postizanja maksimuma nakon primjene pojedine doze.

### Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Primjena katumaksomaba na životinjskim modelima nije rezultirala nikakvim znakovima abnormalne ili akutne toksičnosti vezane uz lijek ili znakovima lokalne netolerancije na mjestu injekcije/infuzije. Međutim, ovi rezultati imaju ograničenu vrijednost zbog specifičnosti vezane za vrstu kod katumaksomaba.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti kod ponavljane primjene doze, genotoksičnosti, karcinogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev citrat  
citratna kiselina hidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### *Nakon razrjeđivanja*

Pripremljena otopina za infuziju fizički je i kemijski stabilna 48 sati na 2°C do 8°C i 24 sata na temperaturi ne većoj od 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, a to ne bi trebalo biti duže od 24 sata na 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I, silikonizirano) s čepom klipa (bromobutil guma) i luer lock sustavom (silikonizirani polipropilen i polikarbonat) sa zatvaračem vrha (stiren butadien guma) s cjevčicom; veličina pakiranja: 1.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

#### Potreban materijal i oprema

Sljedeće komponente moraju se koristiti za razrjeđivanje i primjenu Removaba jer je Removab kompatibilan samo s:

- polipropilenskim štrcaljkama od 50 ml
- polietilenskim perfuzijskim cijevima s unutrašnjim promjerom od 1 mm i dužinom od 150 cm
- polikarbonantnim infuzijskim ventilima/Y spoj
- poliuretanom, poliuretanskim kateterima obloženim silikonom

Uz to, potrebno je sljedeće:

- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju
- precizna perfuzijska pumpa

#### Upute za razrjeđivanje prije primjene

Removab treba pripremiti zdravstveni djelatnik prikladnom aseptičkom tehnikom.

Vanjska površina napunjene štrcaljke nije sterilna.

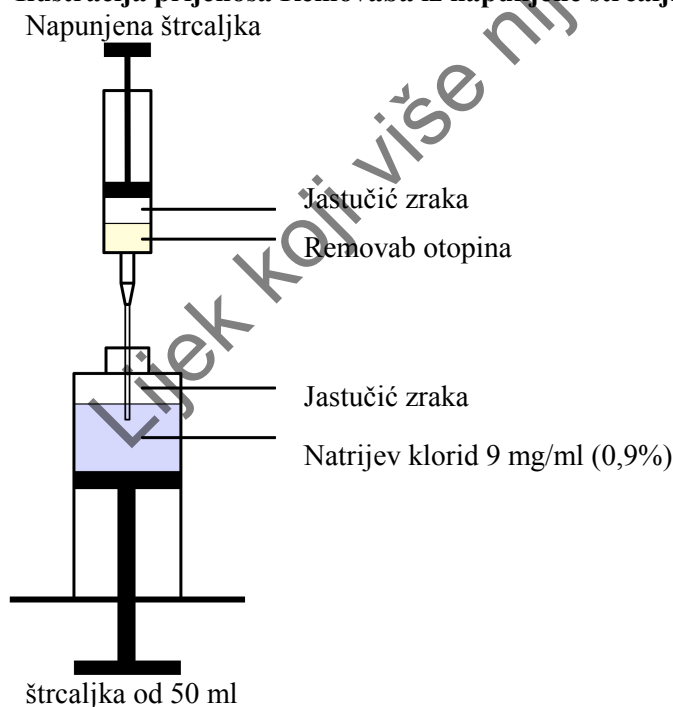
- S obzirom na dozu, potrebna količina 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju izvlači se štrcaljkom od 50 ml (Tablica 7).
- Dodatni jastučić zraka od najmanje 3 ml uključen je u štrcaljku od 50 ml .
- Ukloni se zatvarač vrha s Removab napunjene štrcaljke pri čemu ona mora biti usmjerena vrhom prema gore.
- Priložena se cjevčica pričvrsti na Removab napunjenu štrcaljku. Za svaku štrcaljku koristi se nova cjevčica.
- Cjevčica napunjene štrcaljke umetne se kroz otvor štrcaljke od 50 ml tako da je cjevčica uronjena u 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijevog klorida za injekciju (Slika 2).
- Cijeli se sadržaj štrcaljke (Removab koncentrat zajedno s jastučićem zraka) ubrizga iz napunjene štrcaljke izravno u 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijevog klorida za injekciju.
- Klip se NE SMIJE povlačiti prema natrag radi ispiranja napunjene štrcaljke kako bi se izbjegla kontaminacija i osiguralo da je istisnut ispravan volumen.

- Štrcaljka od 50 ml se zatvori zatvaračem i nježno protrese kako bi se otopina promiješala. Uklanjaju se svi mjehurići zraka iz štrcaljke od 50 ml.
- Naljepnica koja se može odvojiti s unutrašnje strane Removab kartonske kutije, a na kojoj je natpis "Razrijeđeni Removab. Samo za primjenu u trbušnu šupljinu." mora se pričvrstiti na štrcaljku od 50 ml koja sadrži razrijeđenu otopinu Removaba za primjenu u trbušnu šupljinu. Ovo je mjera opreza kako bi se osiguralo da se Removab primjeni isključivo u trbušnu šupljinu.
- Štrcaljka od 50 ml umetne se u infuzijsku pumpu.

**Tablica 7 Priprema Removab otopine za primjenu u trbušnu šupljinu**

| Broj infuzija /<br>Doza       | Broj Removab napunjenih<br>štrcaljki    |                                         | Ukupan<br>volumen<br>Removab<br>koncentrata za<br>otopinu za<br>infuziju | Natrijev klorid<br>9 mg/ml<br>(0,9%) otopina<br>za injekciju | Konačan<br>volumen za<br>primjenu |
|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                               | 10 mikrograma<br>napunjena<br>štrcaljka | 50 mikrograma<br>napunjena<br>štrcaljka |                                                                          |                                                              |                                   |
| 1. infuzija<br>10 mikrograma  | 1                                       |                                         | 0,1 ml                                                                   | 10 ml                                                        | 10,1 ml                           |
| 2. infuzija<br>20 mikrograma  | 2                                       |                                         | 0,2 ml                                                                   | 20 ml                                                        | 20,2 ml                           |
| 3. infuzija<br>50 mikrograma  |                                         | 1                                       | 0,5 ml                                                                   | 49,5 ml                                                      | 50 ml                             |
| 4. infuzija<br>150 mikrograma |                                         | 3                                       | 1,5 ml                                                                   | 48,5 ml                                                      | 50 ml                             |

**Slika 2 Ilustracija prijenosa Removaba iz napunjene štrcaljke u štrcaljku od 50 ml**



#### Način primjene

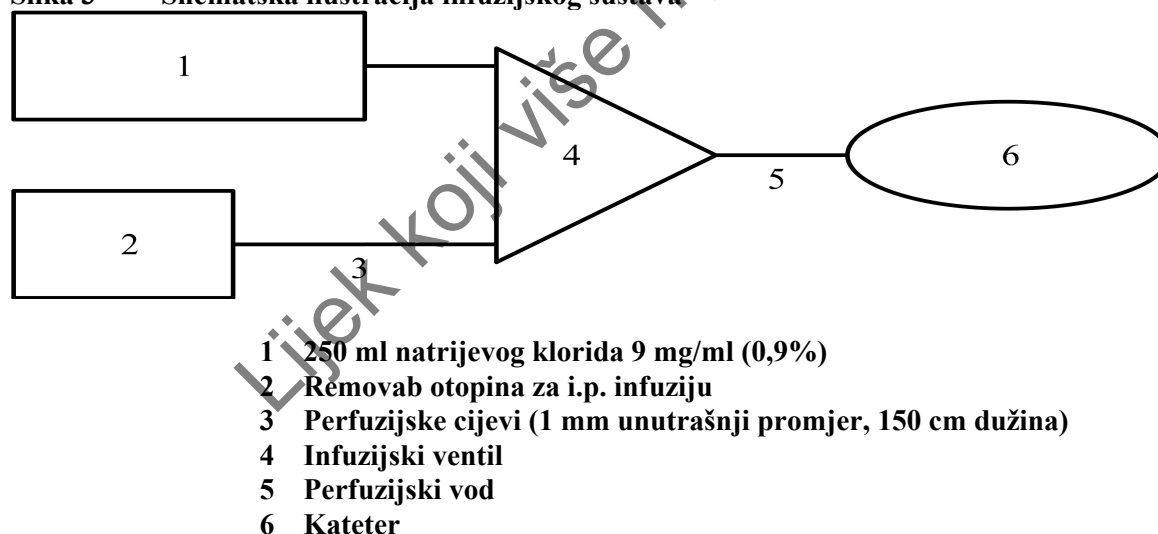
Kateter za primjenu u trbušnu šupljinu trebao bi pod kontrolom ultrazvuka uvesti liječnik s iskustvom u postupku primjene lijeka u trbušnu šupljinu. Kateter se koristi za drenažu ascitesa i infuziju razrijeđenog Removaba i 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju. Preporučuje se da kateter ostane u trbušnoj šupljini tijekom cijelog trajanja liječenja. Može se ukloniti dan nakon posljednje infuzije.

Prije svake primjene Removaba mora se drenirati ascites do prestanka spontanog istjecanja ili do smirivanja simptoma (vidjeti dio 4.4). Posljedično, prije svake primjene Removaba primjenjuje se 500 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju kako bi se pospješila raspodjela protutijela u trbušnoj šupljini.

Removab se mora primjenjivati u trbušnu šupljinu infuzijom tijekom najmanje 3 sata putem sustava pumpe za kontinuiranu infuziju kao što je opisano u sljedećem tekstu:

- Štrcaljka od 50 ml koja sadrži razrijeđenu Removab otopinu za infuziju namjesti se na preciznu pumpu.
- Oprema perfuzijskih cijevi spojena s preciznom pumpom prethodno se napuni razrijeđenom Removab otopinom za infuziju. Moraju se koristiti perfuzijske cijevi s unutrašnjim promjerom od 1 mm i dužinom od 150 cm.
- Perfuzijske cijevi spoje se u Y spoj.
- Paralelno sa svakom primjenom Removaba primjenjuje se 250 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju putem infuzijskog ventila/Y spoja u perfuzijskoj cijevi katetera.
- Brzina pumpe podešava se prema volumenu koji se mora primijeniti i rasporedu vremena infuzije.
- Kada je štrcaljka od 50 ml koja sadrži razrijeđenu Removab otopinu za infuziju prazna, zamijeni se štrcaljkom od 50 ml koja sadrži 20 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za injekciju do kraja predviđenog vremena za infuziju kako bi se uklonio mrtvi volumen u perfuzijskoj cijevi (približno 2 ml) pod nepromijenjenim uvjetima. Preostala 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida za injekciju može se baciti.
- Kateter se drži zatvorenim do sljedeće infuzije.
- Dan nakon posljednje infuzije učini se drenaža ascitesa do prestanka spontanog istjecanja. Posljedično, kateter se može ukloniti.

**Slika 3 Shematska ilustracija infuzijskog sustava**



## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/512/002

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20 travnja 2009

Datum posljednje obnove: 18 prosinac 2013

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6- 7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

#### **A. OZNAČAVANJE**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija: Removab 10 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

Removab 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju  
katumaksomab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma katumaksomaba u 0,1 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju.  
1 napunjena štrcaljka.  
1 sterilna cjevčica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Samo za primjenu u trbušnu šupljinu, nakon razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/512/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister: Removab 10 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

Removab 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju  
katumaksomab

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neovii Biotech GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. DRUGO**

1 napunjena štrcaljka.

Samo za primjenu u trbušnu šupljinu, nakon razrjeđivanja. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Napunjena štrcaljka: Removab 10 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Removab 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju  
katumaksomab  
Samo za primjenu u trbušnu šupljinu, nakon razrjeđivanja.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,1 ml

**6. DRUGO**

Neovii Biotech GmbH

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija: Removab 50 mikrograma****1. NAZIV LIJEKA**

Removab 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju  
katumaksomab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mikrograma katumaksomaba u 0,5 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju.  
1 napunjena štrcaljka.  
1 sterilna cjevčica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Samo za primjenu u trbušnu šupljinu, nakon razrjeđivanja.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/09/512/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Broj serije

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

Lijek se izdaje na recept.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister: Removab 50 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA**

Removab 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju  
katumaksomab

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Neovii Biotech GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. DRUGO**

1 napunjena štrcaljka.

Samo za primjenu u trbušnu šupljinu, nakon razrjeđivanja. Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Napunjena štrcaljka: Removab 50 mikrograma**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Removab 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju  
katumaksomab  
Samo za primjenu u trbušnu šupljinu, nakon razrjeđivanja.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**

Neovii Biotech GmbH

**TEKST UPOZORENJA ZA NALJEPNICU KOJU TREBA PRIČVRSTITI NA ŠTRCALJKU  
OD 50 ml KOJA SADRŽI RAZRIJEĐENU REMOVAB OTOPINU ZA INFUZIJU**

**(Dio vanjskog pakiranja)**

Razrijeđeni Removab.

Samo za primjenu u trbušnu šupljinu.

Lijek koji više nije odobren

## **B. UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Removab 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju katumaksomab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Removab i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Removab
3. Kako primjenjivati Removab
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Removab
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Removab i za što se koristi

Removab sadrži djelatnu tvar katumaksomab, monoklonsko protutijelo. Ono prepoznaje protein na površini stanica raka i potiče stanice imunološkog sustava da ih unište.

Removab se koristi za liječenje zloćudnog ascitesa kada standardno liječenje nije dostupno ili se više u bolesnika ne može primijeniti. Zloćudni ascites je nakupina tekućine u trbuhu (peritonealnoj šupljini) koju uzrokuju određene vrste raka.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Removab

##### Nemojte primjenjivati Removab

- ako ste alergični na katumaksomab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na mišje proteine (štakora i/ili miša)

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Removab. Važno je da obavijestite svog liječnika ako se na Vas odnosi nešto od sljedećeg:

- imate nakupljenu tekućinu u trbušnoj šupljini
- imate hladne ruke ili noge, blagu ošamućenost, poteškoće s mokrenjem, ubrzani rad srca, slabost (simptomi niskog volumena krvi)
- ako ste dobili na težini, osjećate slabost, nedostatak zraka ili nakupljanje tekućine u tijelu (simptomi niske razine proteina u krvi)
- ako osjećate omaglicu ili nesvjesticu (simptomi niskog krvnog tlaka)
- imate probleme sa srcem i cirkulacijom
- imate probleme s bubrezima ili jetrom
- imate infekciju.

Prije nego započnete s primjenom Removaba, liječnik će provjeriti Vaš:

- Indeks tjelesne mase (ITM), koji ovisi o Vašoj visini i težini

- Karnofsky indeks, koji predstavlja procjenu Vašeg općeg funkcionalnog stanja. ITM mora biti iznad 17 (nakon evakuacije ascitesa) i Karnofsky indeks iznad 60 da biste smjeli primijeniti ovaj lijek.

Nuspojave vezane uz infuziju i bol u trbuhu vrlo su česti (pogledajte dio 4). Primit ćete druge lijekove da bi se smanjila vrućica, bol ili upala koju je izazvao Removab (pogledajte dio 3).

### **Djeca i adolescenti**

Removab se ne bi trebao primjenjivati djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Removab**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete primjenjivati Removab ako ste trudni osim ako je to nužno.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako imate nuspojave kao što su omaglica ili zimica tijekom ili nakon primjene lijeka, ne biste smjeli upravljati vozilima i strojevima dok simptomi ne nestanu.

## **3. Kako primjenjivati Removab**

Removab će Vam primijeniti liječnik iskusan u liječenju raka. Nakon infuzije Removaba ostat ćete na promatranju ako tako odluči Vaš liječnik.

Prije početka i tijekom liječenja dobit ćete druge lijekove kako bi se smanjila vrućica, bol ili upala izazvana Removabom.

Removab se primjenjuje u obliku 4 infuzije u trbušnu šupljinu s postupnim povećanjem doze (10, 20, 50 ili 150 mikrograma), a između svake infuzije moraju proći najmanje 2 kalendarska dana bez infuzije (na primjer, primit ćete infuziju na dan 0, 3, 7, 10). Infuzija se mora primjenjivati konstantnom brzinom tijekom najmanje 3 sata. Ukupno razdoblje liječenja ne smije premašiti 20 dana.

Kateter će Vam biti u trbuhu (trbušnoj šupljini) tijekom cijelog liječenja, do dana nakon zadnje infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najčešće ozbiljne nuspojave Removaba su nuspojave vezane uz infuziju i nuspojave vezane uz probavni sustav (želudac i crijeva).

### **Nuspojave vezane uz infuziju**

Tijekom i nakon infuzije Removaba više od 1 na 10 bolesnika (vrlo često) vjerojatno će imati nuspojave vezane uz infuziju. Najčešće nuspojave vezane uz infuziju, koje su većinom blage do umjerene, su vrućica, zimica, mučnina i povraćanje.

**Ako se takvi simptomi pojave, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće.** Vaš liječnik će razmotriti smanjenje brzine infuzije Removaba ili će Vam dati potporno liječenje kako bi umanjio simptome.

Skupina simptoma koja uključuje ubrzani rad srca, vrućicu i nedostatak zraka mogu se razviti u do 4 na 100 bolesnika. Ovi se simptomi uglavnom javljaju unutar 24 sata nakon infuzije Removaba i mogu biti opasni po život, ali se uspješno rješavaju potpornim liječenjem.

**Ako se ovakvi simptomi pojave, odmah obavijestite svog liječnika,** budući da ovakve nuspojave zahtijevaju neodgodivu pozornost i liječenje.

#### Nuspojave vezane uz probavni sustav

Probavne reakcije kao što su bolovi u trbuhu, osjećaj mučnine, povraćanje i proljev pojavljuju se u više od 1 na 10 bolesnika (vrlo često), ali su većinom blage do umjerene i uspješno se rješavaju potpornim liječenjem.

**Ako se takvi simptomi pojave, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće.** Vaš liječnik će razmotriti smanjenje brzine infuzije Removaba ili će provesti potporno liječenje kako bi umanjio simptome.

#### **Druge ozbiljne nuspojave**

Vrlo česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Umor

Česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Gubitak apetita
- Dehidracija
- Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- Smanjene razine kalcija i natrija u krvi
- Ubrzani rad srca
- Visoki ili niski krvni tlak
- Bolovi u trbuhu popraćeni poteškoćama ili blokadom prolaska stolice, zatvor
- Nedostatak zraka
- Nakupljanje tekućine oko pluća koje uzrokuje bol u prsima i nedostatak zraka
- Upala žučnih vodova
- Crvenilo kože, osip
- Ubrzani rad srca, vrućica, nedostatak zraka, nesvjestica ili ošamućenost
- Skupina simptoma zbog otpuštanja posrednika upalne reakcije
- Pogoršanje općeg zdravstvenog stanja, opće loše osjećanje i slabost
- Nakupljanje tekućine
- Preosjetljivost

Manje česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Kvržice ispod kože na stražnjoj strani nogu koje se mogu pretvoriti u otvorene rane i ostaviti ožiljke
- Upala i bol ili peckanje i žarenje u području oko katetera
- Smanjenje broja trombocita, problemi sa zgrušavanjem krvi
- Krvarenje u želucu ili crijevima, koje se očituje povraćanjem krvi ili crvenom ili crnom stolicom
- Kožna reakcija, teška alergijska kožna reakcija (dermatitis)
- Napadaji
- Problemi s plućima uključujući krvni ugrušak u plućima
- Niske razine kisika u krvi
- Teški problemi s bubrezima
- Ekstravazacija (nenamjerno curenje primijenjenog lijeka iz sustava intraperitonealnog katetera u okolno tkivo)

**Ako se takvi simptomi pojave, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće.** Neke od ovih nuspojava možda će biti potrebno liječiti.

### **Druge nuspojave**

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Bol
- Smanjenje ili povećanje broja bijelih krvnih stanica
- Smanjene razine kalija u krvi
- Smanjene razine proteina u krvi
- Porast razine bilirubina u krvi
- Osjećaj vrtoglavice
- Probavne tegobe, problemi sa želucem, žgaravica, osjećaj nadutosti, vjetrovi, suha usta
- Simptomi nalik gripi
- Omaglica ili glavobolja
- Bol u prsima
- Pojačano znojenje
- Infekcije
- Povećane razine proteina u urinu
- Bol u leđima, bol u mišićima i zglobovima
- Osjećaj tjeskobe i poteškoće sa spavanjem
- Osip koji svrbi ili koprivnjača
- Crvenilo kože u području oko katetera
- Crvenilo uz osjećaj vrućine
- Kašalj

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Removab**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite svjetlosti.

Pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je odmah primijeniti.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Removab sadrži**

- Djelatna tvar je katumaksomab (10 mikrograma u 0,1 ml, što odgovara 0,1 mg/ml).
- Drugi sastojci su natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

### **Kako Removab izgleda i sadržaj pakiranja**

Removab je bistri i bezbojni koncentrat za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki s cjevčicom. Veličina pakiranja: 1.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

Neovii Biotech GmbH

Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Za informacije o razrjeđivanju i primjeni Removaba molimo vidjeti dio 6.6 Sažetka opisa svojstava lijeka uključenog u svako pakiranje Removaba od 10 mikrograma odnosno Removaba od 50 mikrograma.

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Removab 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju katumaksomab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Removab i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Removab
3. Kako primjenjivati Removab
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Removab
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Removab i za što se koristi

Removab sadrži djelatnu tvar katumaksomab, monoklonsko protutijelo. Ono prepoznaje protein na površini stanica raka i potiče stanice imunološkog sustava da ih unište.

Removab se koristi za liječenje zloćudnog ascitesa kada standardno liječenje nije dostupno ili se više u bolesnika ne može primijeniti. Zloćudni ascites je nakupina tekućine u trbuhu (peritonealnoj šupljini) koju uzrokuju određene vrste raka.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Removab

##### Nemojte primjenjivati Removab

- ako ste alergični na katumaksomab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na mišje proteine (štakora i/ili miša)

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Removab. Važno je da obavijestite svog liječnika ako se na Vas odnosi nešto od sljedećeg:

- imate nakupljenu tekućinu u trbušnoj šupljini
- imate hladne ruke ili noge, blagu ošamućenost, poteškoće s mokrenjem, ubrzani rad srca, slabost (simptomi niskog volumena krvi)
- ako ste dobili na težini, osjećate slabost, nedostatak zraka ili nakupljanje tekućine u tijelu (simptomi niske razine proteina u krvi)
- ako osjećate omaglicu ili nesvjesticu (simptomi niskog krvnog tlaka)
- imate probleme sa srcem i cirkulacijom
- imate probleme s bubrezima ili jetrom
- imate infekciju.

Prije nego započnete s primjenom Removaba, liječnik će provjeriti Vaš:

- Indeks tjelesne mase (ITM), koji ovisi o Vašoj visini i težini

- Karnofsky indeks, koji predstavlja procjenu Vašeg općeg funkcionalnog stanja. ITM mora biti iznad 17 (nakon evakuacije ascitesa) i Karnofsky indeks iznad 60 da biste smjeli primijeniti ovaj lijek.

Nuspojave vezane uz infuziju i bol u trbuhu vrlo su česti (pogledajte dio 4). Primit ćete druge lijekove da bi se smanjila vrućica, bol ili upala koju je izazvao Removab (pogledajte dio 3).

### **Djeca i adolescenti**

Removab se ne bi trebao primjenjivati djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Removab**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete primjenjivati Removab ako ste trudni osim ako je to nužno.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako imate nuspojave kao što su omaglica ili zimica tijekom ili nakon primjene lijeka, ne biste smjeli upravljati vozilima i strojevima dok simptomi ne nestanu.

## **3. Kako primjenjivati Removab**

Removab će Vam primijeniti liječnik iskusan u liječenju raka. Nakon infuzije Removaba ostat ćete na promatranju ako tako odluči Vaš liječnik.

Prije početka i tijekom liječenja dobit ćete druge lijekove kako bi se smanjila vrućica, bol ili upala izazvana Removabom.

Removab se primjenjuje u obliku 4 infuzije u trbušnu šupljinu s postupnim povećanjem doze (10, 20, 50 ili 150 mikrograma), a između svake infuzije moraju proći najmanje 2 kalendarska dana bez infuzije (na primjer, primit ćete infuziju na dan 0, 3, 7, 10). Infuzija se mora primjenjivati konstantnom brzinom tijekom najmanje 3 sata. Ukupno razdoblje liječenja ne smije premašiti 20 dana.

Kateter će Vam biti u trbuhu (trbušnoj šupljini) tijekom cijelog liječenja, do dana nakon zadnje infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Najčešće ozbiljne nuspojave Removaba su nuspojave vezane uz infuziju i nuspojave vezane uz probavni sustav (želudac i crijeva).

### **Nuspojave vezane uz infuziju**

Tijekom i nakon infuzije Removaba više od 1 na 10 bolesnika (vrlo često) vjerojatno će imati nuspojave vezane uz infuziju. Najčešće nuspojave vezane uz infuziju, koje su većinom blage do umjerene, su vrućica, zimica, mučnina i povraćanje.

**Ako se takvi simptomi pojave, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće.** Vaš liječnik će razmotriti smanjenje brzine infuzije Removaba ili će Vam dati potporno liječenje kako bi umanjio simptome.

Skupina simptoma koja uključuje ubrzani rad srca, vrućicu i nedostatak zraka mogu se razviti u do 4 na 100 bolesnika. Ovi se simptomi uglavnom javljaju unutar 24 sata nakon infuzije Removaba i mogu biti opasni po život, ali se uspješno rješavaju potpornim liječenjem.

**Ako se ovakvi simptomi pojave, odmah obavijestite svog liječnika,** budući da ovakve nuspojave zahtijevaju neodgodivu pozornost i liječenje.

#### Nuspojave vezane uz probavni sustav

Probavne reakcije kao što su bolovi u trbuhu, osjećaj mučnine, povraćanje i proljev pojavljuju se u više od 1 na 10 bolesnika (vrlo često), ali su većinom blage do umjerene i uspješno se rješavaju potpornim liječenjem.

**Ako se takvi simptomi pojave, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće.** Vaš liječnik će razmotriti smanjenje brzine infuzije Removaba ili će provesti potporno liječenje kako bi umanjio simptome.

#### **Druge ozbiljne nuspojave**

Vrlo česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Umor

Česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Gubitak apetita
- Dehidracija
- Smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- Smanjene razine kalcija i natrija u krvi
- Ubrzani rad srca
- Visoki ili niski krvni tlak
- Bolovi u trbuhu popraćeni poteškoćama ili blokadom prolaska stolice, zatvor
- Nedostatak zraka
- Nakupljanje tekućine oko pluća koje uzrokuje bol u prsima i nedostatak zraka
- Upala žučnih vodova
- Crvenilo kože, osip
- Ubrzani rad srca, vrućica, nedostatak zraka, nesvjestica ili ošamućenost
- Skupina simptoma zbog otpuštanja posrednika upalne reakcije
- Pogoršanje općeg zdravstvenog stanja, opće loše osjećanje i slabost
- Nakupljanje tekućine
- Preosjetljivost

Manje česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Kvržice ispod kože na stražnjoj strani nogu koje se mogu pretvoriti u otvorene rane i ostaviti ožiljke
- Upala i bol ili peckanje i žarenje u području oko katetera
- Smanjenje broja trombocita, problemi sa zgrušavanjem krvi
- Krvarenje u želucu ili crijevima, koje se očituje povraćanjem krvi ili crvenom ili crnom stolicom
- Kožna reakcija, teška alergijska kožna reakcija (dermatitis)
- Napadaji
- Problemi s plućima uključujući krvni ugrušak u plućima
- Niske razine kisika u krvi
- Teški problemi s bubrezima
- Ekstravazacija (nenamjerno curenje primijenjenog lijeka iz sustava intraperitonealnog katetera u okolno tkivo)

**Ako se takvi simptomi pojave, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće.** Neke od ovih nuspojava možda će biti potrebno liječiti.

### **Druge nuspojave**

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Bol
- Smanjenje ili povećanje broja bijelih krvnih stanica
- Smanjene razine kalija u krvi
- Smanjene razine proteina u krvi
- Porast razine bilirubina u krvi
- Osjećaj vrtoglavice
- Probavne tegobe, problemi sa želucem, žgaravica, osjećaj nadutosti, vjetrovi, suha usta
- Simptomi nalik gripi
- Omaglica ili glavobolja
- Bol u prsima
- Pojačano znojenje
- Infekcije
- Povećane razine proteina u urinu
- Bol u leđima, bol u mišićima i zglobovima
- Osjećaj tjeskobe i poteškoće sa spavanjem
- Osip koji svrbi ili koprivnjača
- Crvenilo kože u području oko katetera
- Crvenilo uz osjećaj vrućine
- Kašalj

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Removab**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite svjetlosti.

Pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je odmah primijeniti.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Removab sadrži**

- Djelatna tvar je katumaksomab (50 mikrograma u 0,5 ml, što odgovara 0,1 mg/ml).
- Drugi sastojci su natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

### **Kako Removab izgleda i sadržaj pakiranja**

Removab je bistri i bezbojni koncentrat za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki s cjevčicom. Veličina pakiranja: 1.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

Neovii Biotech GmbH

Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Za informacije o razrjeđivanju i primjeni Removaba molimo vidjeti dio 6.6 Sažetka opisa svojstava lijeka uključenog u svako pakiranje Removaba od 10 mikrograma odnosno Removaba od 50 mikrograma.

Lijek koji više nije odobren

**DODATAK IV**

**OSNOVA ZA JEDNU DODATNU OBNOVU**

Lijek koji više nije odobren

- **Osnova za jednu dodatnu obnovu**

Temeljem podataka koji su postali dostupni od davanja prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) i dalje smatra da je odnos koristi i rizika lijeka Removab pozitivan, ali vjeruje da je potrebno pažljivo pratiti njegov sigurnosni profil zbog sljedećih razloga:

- Nedovoljno poznavanje rijetkih nuspojava jer je baza sigurnosnih podataka još uvijek vrlo ograničena zbog malog broja bolesnika koji se liječe Removabom.

Stoga, s obzirom na sigurnosni profil Removaba, što zahtijeva podnošenje Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) jednom godišnje, CHMP je zaključio da Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet mora predati zahtjev za jednom dodatnom obnovom za 5 godina.

Lijek koji više nije odobren