

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Removab 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,1 ml oldat 10 mikrogramm katumaxomabot* tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

*patkány-egér hibrid-hibridoma sejtvonalban előállított patkány-egér hibrid IgG2 monoklonális antitest

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Removab EpCAM-pozitív carcinomákban szenvedő felnőttek malignus ascitesének intraperitonealis kezelésére javallott, amennyiben a standard kezelés nem áll rendelkezésre vagy a továbbiakban már nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Removab csak daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett adható.

Adagolás

Az intraperitonealis infúziók megkezdése előtt premedikációként fájdalom- / lázcsillapító / nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazása javasolt (lásd 4.4 pont).

A Removab adagolási sémája az alábbi négy intraperitonealis infúzióból áll:

Első adag:	10 mikrogramm a 0. napon
Második adag:	20 mikrogramm a 3. napon
Harmadik adag:	50 mikrogramm a 7. napon
Negyedik adag:	150 mikrogramm a 10. napon

A Removab állandó sebességgel, intraperitonealis infúzióként adandó, a beadás időtartama minimum 3 óra. A klinikai vizsgálatokban 3- és 6-órás beadási időtartamokat vizsgáltak. A négy adag közül az elsöre vonatkozóan – a beteg egészségi állapotától függően – megfontolható a 6-órás infúziós időtartam.

Az infúziók beadási napjai között legalább két infúziómentes naptári napnak kell eltelnie. Jelentős mellékhatások esetén az infúziós napok közötti időszak meghosszabbítható. A teljes kezelési időtartam nem haladhatja meg a 20 napot.

Monitorozás

A Removab infúzió végén javasolt a beteg megfelelő monitorozása. A pivotális vizsgálatban a betegeket minden infúzió után 24 órán át monitorozták.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Közepesen súlyosabb fokú és / vagy a máj több mint 70%-át érintő metasztázisokkal és / vagy a portális véna trombózisával / obstrukciójával járó májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat a készítménnyel. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat / haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A készítménnyel enyhe fokúnál súlyosabb vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat/haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A Removabnak gyermekek esetén az engedélyezett javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

Alkalmazás

A Removabot kizárólag **intraperitonealis infúzió** formájában szabad beadni.

A Removab **nem alkalmazható** intraperitonealis bolusban, illetve bármilyen egyéb módon.

A használandó infúziós szerelékre vonatkozó információt lásd a 4.4 pontban.

Óvintézkedések a gyógyszer alkalmazása előtt

A Removab beadása előtt az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióban kell hígítani. A hígított Removab infúziós oldatot intraperitoneálisan kell beadni állandó sebességet biztosító megfelelő infúziós pumpa segítségével.

A gyógyszer alkalmazása előtti hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Murin (patkány és / vagy egér) eredetű proteinekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Removab **nem alkalmazható** bolusban, illetve egyéb, az intraperitonealis alkalmazástól eltérő módon.

Citokin-felszabadulással összefüggő tünetek

Mivel a katumaxomab immun- és daganatsejtekhez történő kötődése pro-inflammatorikus és citotoxikus citokinek felszabadulásához vezet, a Removab beadása során és azt követően nagyon gyakran számoltak be a citokin-felszabadulással összefüggő klinikai tünetekről, például lázról, hányingerről, hányásról és hidegrázásról (lásd 4.8 pont). Dyspnoe és hypo-, illetve hypertensio gyakran figyelhető meg. Malignus asciteses betegeken végzett klinikai vizsgálatok során a Removab infúzió beadása előtt a fájdalom és láz csillapítására rutinszerűen 1000 mg paracetamolt alkalmaztak intravénásan. Ezen premedikáció ellenére a betegeknél a fent említett mellékhatások jelentkeztek, melyek súlyossága elérte az USA Nemzeti Rák Intézetének (US National Cancer Institute) nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológiájának 3. verziója (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) szerinti 3-as fokozatot. Javasolt az egyéb vagy további standard premedikáció fájdalom- / lázcsillapító / nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel.

A szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) amely gyakran szintén felléphet a katumaxomab hatásmechanizmusa következtében, általában a Removab infúzió beadását követő első 24 órában jelentkezik, tünetei a láz, tachycardia, tachypnoe és leukocytosis (lásd 4.8 pont). Standard terápia

vagy premedikáció, például fájdalom- / lázcsillapító / nem szteroid gyulladásgátló szer csökkentheti kialakulásának kockázatát.

Hasi fájdalom

Gyakran számoltak be mellékhatásként hasi fájdalomról. Ez az átmeneti mellékhatás részben az intraperitonealis alkalmazási mód következményének tekinthető.

Performance státus és BMI

A Removab-kezelés előtt megfelelő performance státus szükséges, amit 17 feletti testtömeg-index (BMI) (az ascites lecsapolása után határozandó meg) és 60 feletti Karnofsky-index jellemez.

Akut fertőzések

Az immunrendszer működését károsan befolyásoló tényezők, különösen akut fertőzések fennállása esetén a Removab alkalmazása nem javasolt.

Ascites lecsapolása

A stabil keringési és vesefunkciók biztosítása érdekében a Removab-kezelés előfeltétele a megfelelően végzett ascites csapolás. Az ascites lecsapolását legalább a spontán áramlás megszűnéséig vagy a tünetek csökkenéséig kell végezni, illetve indokolt esetben krisztalloid és / vagy kolloid oldatokkal megfelelő szupportív volumenpótlást kell végezni.

Haemodinamikai elégtelenség, oedema vagy hypoproteinaemia

Minden egyes Removab infúzió előtt meg kell határozni a vértérfogatot, a vér fehérjeszintjét, a vérnyomást, a pulzust és a vesefunkciót. **Mindegyik Removab infúzió beadása előtt feltétlenül rendezni kell bizonyos állapotokat, mint például a hypovolaemiát, a hypoproteinaemiát, a hypotensiót, a dekompenzált keringést és az akut vesekárosodást.**

Májkárosodás vagy portális véna trombózis / obstrukció

Közepesen súlyosabb fokú és / vagy a máj több mint 70%-át érintő metasztázisokkal és/vagy a portális véna trombózisával / obstrukciójával járó májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat / haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba.

Vesekárosodás

Enyhe fokúnál súlyosabb vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat / haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A katumaxomab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Removab alkalmazása nem javallott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a katumaxomab/a katumaxomab metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Removab alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést /

tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A katumaxomab termékenységre kifejtett hatása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Removab kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az infúzióval összefüggő tüneteket észlelő betegek számára azt kell javasolni, hogy a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások 12 klinikai vizsgálatot átfogó, integrált biztonságossági elemzésből származnak. Hétszázhuszonnyolc beteg kapott intraperitonealisan katumaxomabot, 293 beteg 6, míg 435 beteg 3 órán át adott infúzióként.

A Removab átfogó biztonsági profilját a citokin-felszabadulással összefüggő tünetek és gastrointestinalis reakciók jellemzik.

Citokin-felszabadulás következtében fellépő reakciók: SIRS, ami tachycardia, láz és/vagy nehézlégzés potenciálisan életveszélyes intenzitású kombinációja, a katumaxomab infúzió beadását követő 24 órán belül alakul ki, és tüneti kezelésre megszűnik. A nagyon gyakran jelentett, citokin-felszabadulás következtében fellépő reakciók közé tartozik a láz, hidegrázás, hányinger és hányás, amelyek súlyosságuk tekintetében a CTCAE kritériumai szerint 1-es és 2-es fokozatúak (US National Cancer Institute 4. verzió). Ezek a tünetek a katumaxomab hatásmechanizmusát tükrözik, és általában teljesen reverzibilisek.

Nagyon gyakran jelentkeznek gastrointestinalis reakciók, mint pl. hasi fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés, amelyek általában CTCAE 1-es vagy 2-es fokozatúak, de megfigyeltek nagyobb fokozatúakat is, és ezek kellőképpen reagálnak a tüneti kezelésre.

Ami a mellékhatásprofil természetét, gyakoriságát és súlyosságát illeti, a katumaxomab 3- vagy 6-órás infúziós időtartama esetén általában véve hasonló. Néhány mellékhatás fokozott gyakoriságát észlelték a 3-órás alkalmazással összefüggésben: többek között (1/2 fokozatú) hidegrázást és hypotóniát, hasmenést (mindegyik súlyossági fokozatban), továbbá (1/2 fokozatú) kimerültséget.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat szervrendszerek szerint ismerteti a mellékhatásokat. A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

1. táblázat A katumaxomab-kezelésben részesülő betegeknél jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
<i>Gyakori</i>	Infekció.
<i>Nem gyakori</i>	Erythema induratum*, eszköz okozta fertőzés*.
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Anaemia*, lymphopenia, leukocytosis, neutrophilia.
<i>Nem gyakori</i>	Thrombocytopenia*, coagulopathia*.
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Citokin-felszabadulási szindróma*, túlérzékenység*.
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Étvágycsökkenés*/anorexia, dehydratio*, hypokalaemia, hypalbuminaemia, hyponatraemia*, hypocalcaemia*, hypoproteinaemia.
Pszichiátriai kórképek	

<i>Gyakori</i>	Szorongás, álmatlanság.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Fejfájás, szédülés.
<i>Nem gyakori</i>	Convulsio*.
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	Vertigo.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Gyakori</i>	Tachycardia*, ideértve a sinus tachycardiát is.
Érbetegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Hypotensio*, hypertensio*, kipirulás.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Dyspnoe*, pleurális folyadékgyülem*, köhögés.
<i>Nem gyakori</i>	Tüdőembólia*, hypoxia*.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	Hasi fájdalom*, hányinger*, hányás*, hasmenés*.
<i>Gyakori</i>	Székrekedés*, dyspepsia, abdominalis distensio, subileus*, flatulentia, gyomorbántalom, ileus*, gastroesophagealis reflux betegség, szájszárazság.
<i>Nem gyakori</i>	Gyomor-bélrendszeri vérzés*, bélelzáródás*.
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Gyakori</i>	Cholangitis*, hyperbilirubinaemia.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	Bőrkütiés*, erythema*, hyperhydrosis, pruritus.
<i>Nem gyakori</i>	Bőrreakció*, allergiás dermatitis*.
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	Hátfájás, myalgia, arthralgia.
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Proteinuria.
<i>Nem gyakori</i>	Akut veseelégtelenség*.
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	Láz*, fáradtság*, hidegrázás*.
<i>Gyakori</i>	Fájdalom, asthénia*, szisztémás gyulladásos válasz szindróma*, oedema, ideértve a perifériás oedemát* is, általános állapot romlása*, mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, rossz közérzet*, katéter helyének erythémája.
<i>Nem gyakori</i>	Extravasatio*, gyulladás a beadás helyén*.

* súlyos mellékhatásként is jelentették.

aláhúzott: lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” bekezdést

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az US National Cancer Institute CTCAE kritériumainak (4. verzió) következő definíciói az alábbiakra vonatkoznak:

CTCAE szerinti 1. fokozat = enyhe, CTCAE szerinti 2. fokozat = közép súlyos, CTCAE szerinti 3. fokozat = súlyos, CTCAE szerinti 4. fokozat = életveszélyes

Citokin-felszabadulással összefüggő, nagyobb intenzitású tünetek

A betegek 5,1%-nál a pyrexia CTCAE 3. fokozatú volt, akárcsak a citokin-felszabadulási szindróma (1,0%), a hidegrázás (0,8%), a hányinger (3,4%), a hányás (4,4%), a dyspnoe (1,6%) és a hypo-/hypertensio (2,1% / 0,8%) is. Egy betegnél CTCAE 4. fokozatú dyspnoéről (0,1%) és 3 betegnél CTCAE 4. fokozatú hypotensióról (0,4%) számoltak be. A fájdalom és a láz premedikáció alkalmazásával enyhíthető vagy elkerülhető (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS)

A betegek 3,8%-ánál a katumaxomab infúziót követő első 24 óra során SIRS tünetei voltak megfigyelhetők. Három betegnél (0,4%) ez CTCAE 4. súlyossági fokozatú volt. Tüneti kezeléssel a panaszok megszűntek.

Hasi fájdalom

Mellékhatásként a betegek 43,7%-ánál hasi fájdalomról számoltak be, melynek súlyossága a betegek 8,2%-ánál elérte 3-as fokozatot, azonban tüneti kezelésre a panasz megszűnt.

Májenzimek

A Removab beadása után gyakran figyelték meg a májenzimek szintjének átmeneti emelkedését. A laboratóriumi paraméterekben bekövetkezett változások általában nem voltak klinikailag jelentősek, és a kezelés befejezése után többnyire visszatértek a kiindulási értékre.

További diagnosztikai vagy terápiás beavatkozásokat csak klinikailag jelentős vagy tartós enzimszint-emelkedés esetén kell fontolóra venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be. Azok a betegek, akik a katumaxomabot az ajánlott dózissnál nagyobb adagban kapták, súlyosabb (3-as fokozatú) mellékhatásokat tapasztaltak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Monoklonális antitestek, ATC kód: L01XC09

Hatásmechanizmus

A katumaxomab egy trifunkcionális patkány-egér hibrid monoklonális antitest, amely specifikusan az epithelialis sejtadhéziós molekulához (EpCAM) és a CD3 antigénhez kötődik.

Az EpCAM antigén a legtöbb carcinomán overexpressziót mutat (2. táblázat). A CD3 a T-sejt receptor részeként az érett T-sejteken expresszálódik. A katumaxomab Fc régiójában található harmadik funkcionális kötőhely az Fc γ receptorokon keresztül lehetővé teszi a járulékos immunsejtekkel való kapcsolatot.

A katumaxomab kötődési tulajdonságainak köszönhetően a tumorsejtek, a T-sejtek és a járulékos immunsejtek közel kerülnek egymáshoz. Ezáltal összehangolt tumorsejt-ellenes immunreakció lép fel, mely különböző hatásmechanizmusokat foglal magába, úgymint T-sejt aktiváció, antitestfüggő sejtmediált citotoxicitás (ADCC), komplement-függő citotoxicitás (CDC) és phagocytosis. Ezek a folyamatok a tumorsejtek elpusztításához vezetnek.

2. táblázat EpCAM expresszió az alábbi ráktípusokat okozó, legfontosabb ascitesekben

	Irodalmi adatok		Retrospektív adatok az IP-CAT-AC-03 vizsgálatból
Ráktípus	EpCAM-ot expresszáló tumorok százaléka	EpCAM-pozitív folyadékgyülem százalékaránya	EpCAM-pozitív folyadékgyülem százalékaránya
Petefészek	90-92	79-100	98
Gyomor	96	75-100	100
Bél	100	87-100	100
Hasnyálmirigy	98	83-100	80
Emlő	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

*= lobularis emlőrák

Farmakodinámiás hatások

A katumaxomab daganatellenes hatását *in vitro* és *in vivo* is bizonyították. *In vitro* a primer tumor típusától függetlenül megfigyelték a kis- és nagymértékű EpCAM antigén-expressziót mutató tumoros sejtek katumaxomab-mediált hatásos pusztítását. A katumaxomab *in vivo* tumorellenes hatását immunszupprimált, petefészek-carcinomás egér modellen igazolták, amelyben az intraperitoneális katumaxomab és a humán perifériás mononukleáris vérsejtekből álló kezelés késleltette a tumor növekedését.

Klinikai hatásosság

A katumaxomab hatásosságát két III. fázisú klinikai vizsgálat során igazolták. Ezekbe a klinikai vizsgálatokba nem vontak be nem kaukázusi rasszba tartozó betegeket.

IP-REM-AC-01

Pivotális, randomizált, két terápiás karú, nyílt, II./III. fázisú, EpCAM-pozitív carcinoma következtében kialakult, tünetekkel járó malignus ascitesben szenvedő 258 beteg részvételével végzett klinikai vizsgálat. A betegek közül 170 került a katumaxomabbal kezelt csoportjába. Ez a vizsgálat a katumaxomab és a paracentesis együttes alkalmazását hasonlította össze az önmagában alkalmazott paracentesisel (kontroll).

Azoknál a betegeknél alkalmazták katumaxomabot, akiknél standard terápia nem jöhetett szóba, vagy a továbbiakban már nem volt alkalmazható, és akiknek a Karnofsky performance státusa legalább 60 volt. A katumaxomabot 4, növekvő dózissal, a 0. napon 10 mikrogrammos, a 3. napon 20 mikrogrammos, a 7. napon 50 mikrogrammos és a 10. napon 150 mikrogrammos intraperitoneális infúzióban adták be (lásd 4.2 pont). Az IP-REM-AC-01 jelű pivotális vizsgálat során a betegek 98,1%-át hospitalizálták. A kórházi tartózkodás középideje 11 nap volt.

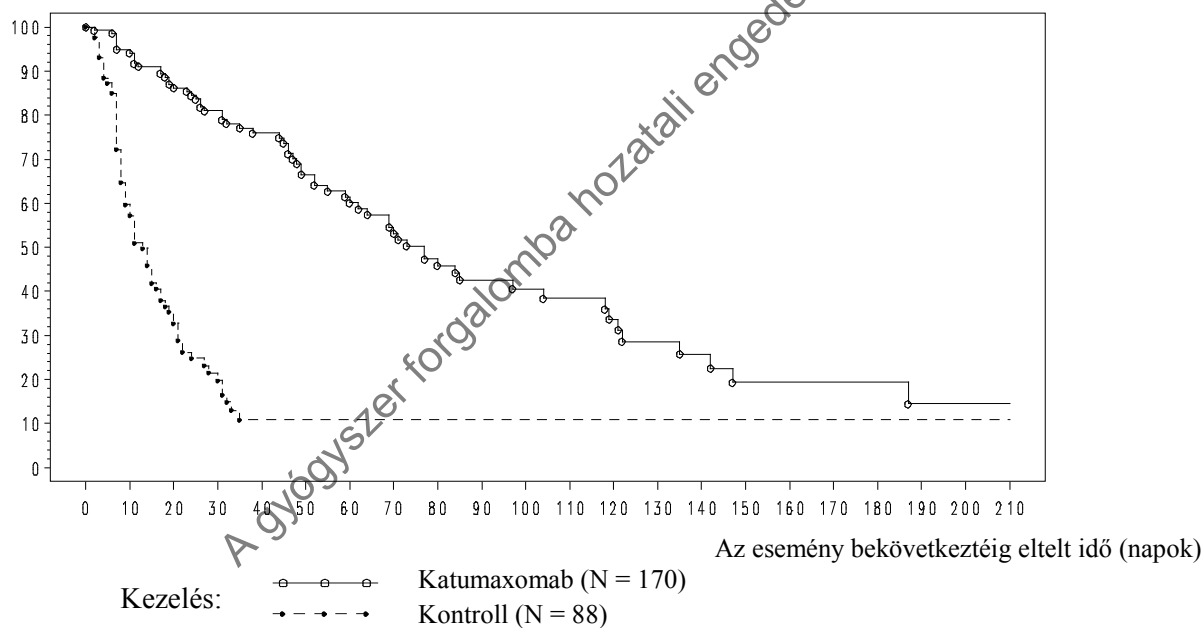
Ebben a vizsgálatban a punkció nélküli túlélés volt az elsődleges hatásossági végpont, ami egy összetett hatásossági végpont volt, melynek meghatározása: az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig vagy a beteg haláláig eltelt idő, attól függően, hogy melyik jelentkezett előbb. A punkció nélküli túlélésre és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt időre vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja a medián értékek és a relatív házárdozók feltüntetésével. Az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt időre vonatkozó Kaplan-Meier-féle becslés az 1. ábrán látható.

3. táblázat Az IP-REM-AC-01 vizsgálat hatásossági eredményei (punkció nélküli túlélés és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt idő)

Változó	Paracentesis + katumaxomab (N=170)	Paracentesis (kontroll) (N=88)
Punkció nélküli túlélés		
Punkció nélküli túlélés medián értéke (nap)	44	11
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[31; 49]	[9; 16]
p-érték (lograng próba)	< 0,0001	
Relatív hazard (Hazard ratio – HR)	0,310	
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,228; 0,423]	
Az első terápiás ascites- punkcióig eltelt idő		
Az első terápiás ascites- punkcióig eltelt idő medián értéke (nap)	77	13
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[62;104]	[9; 17]
p-érték (lograng próba)	< 0,0001	
Relatív hazard (Hazard ratio – HR)	0,169	
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,114; 0,251]	

1. ábra Az IP-REM-AC-01 vizsgálat során az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt időre vonatkozó Kaplan-Meier-féle becslés

Punkciómentesség becsült valószínűsége (%)



N: A kezelési csoport létszáma.

Az EpCAM-pozitív carcinomák okozta malignus ascites katumaxomabbal és paracentesisel való kezelése statisztikailag szignifikánsan jobb eredményt adott a punkció nélküli túlélés és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt idő tekintetében, mint az önmagában alkalmazott paracentesis.

A vizsgálat befejezése után a betegeket a továbbiakban is egészen életük végéig követték, hogy meghatározzák a túlélési arányt (4. táblázat).

4. táblázat Az IP-REM-AC-01 vizsgálat post-study fázisára vonatkozó túlélési arány

	Paracentesis + katumaxomab (N=170)	Paracentesis (kontroll) (N=88)
Relatív hazard (HR)	0,798	
A HR-re vonatkozó 95%-os CI	[0,606; 1,051]	
6 hónapos túlélési arány	27,5%	17,1%
1 éves túlélési arány	11,4%	2,6%
Medián túlélés (nap)	72	71
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[61; 98]	[54; 89]
p-érték (lograng-próba)	0,1064	

A kontroll vizsgálati kar 88 betege közül összesen 45-öt (51%) állítottak át aktív – katumaxomabbal végzett – kezelésre.

IP-CAT-AC-03

Ez a megerősítő, két terápiás karú, randomizált, nyílt, IIIb fázisú vizsgálat a katumaxomab és 25 mg prednizolon premedikáció kombinációjával végzett kezelést vizsgálta az önmagában alkalmazott katumaxomabbal összehasonlítva 219, epithelialis carcinómában szenvedő beteg bevonásával, akiknél terápiás ascitespunkciót igénylő, tüneteket okozó malignus ascites állt fenn. A katumaxomabot négy, a 0. napon 10 mikrogrammos, a 3. napon 20 mikrogrammos, a 7. napon 50 mikrogrammos és a 10. napon 150 mikrogrammos adagban, állandó sebességgel, intraperitoneális infúzióban adták be mindkét csoportban. A betegpopuláció hasonló volt a pivotális vizsgálatéhoz.

A prednizolon premedikáció biztonságosságra és hatásosságra gyakorolt hatásának értékelése érdekében elsődleges végpontként az „összetett biztonságossági pontszámot”, járulékos elsődleges végpontként pedig a „punkciómentes túlélést” vizsgálták.

Az összetett biztonságossági pontszám az ismert fő mellékhatások, a láz, hányinger, hányás és hasi fájdalom gyakoriságát és súlyosságát értékelte mindkét kezelési csoportban. A prednizolon premedikációként történt alkalmazása nem eredményezte ezen mellékhatások csökkenését.

A punkció nélküli túlélés mint elsődleges hatásossági végpont egy összetett végpont volt, melynek meghatározása: az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig vagy a beteg haláláig eltelt idő, attól függően, hogy melyik jelentkezett előbb (azonos a pivotális vizsgálattal).

5. táblázat Az IP-CAT-AC-03 vizsgálat hatásossági eredményei (punkció nélküli túlélés és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt idő)

Változó	Katumaxomab + prednizonon (N = 111)	Katumaxomab (N = 108)	Összesített populáció (N = 219)
Punkció nélküli túlélés			
Punkció nélküli túlélés medián értéke (nap)	30	37	35
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-érték (lograng-próba)	0,402		
Relatív hazard (Hazard ratio – HR) (katumaxomab versus katumaxomab + prednizonon)	1,130		
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,845; 1,511]		
Az első terápiás ascites punkcióig eltelt idő			
Az első terápiás ascites- punkcióig eltelt idő medián értéke (nap)	78	102	97
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-érték (lograng-próba)	0,599		
Relatív hazard (Hazard ratio – HR) (katumaxomab versus katumaxomab + prednizonon)	0,901		
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,608; 1,335]		

Másodlagos végpontként az összesített túlélést (6. táblázat) értékelték.

6. táblázat Az IP-CAT-AC-03 vizsgálat vizsgálat utáni fázisára vonatkozó túlélési arány

	Katumaxomab + prednizonon (N = 111)	Katumaxomab (N = 108)	Összesített populáció (N = 219)
Medián túlélés (nap)	124	86	103
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[97,0; 169,0]	[72,0, 126,0]	[82; 133]
p-érték (lograng-próba)	0,186		
Relatív hazard (HR) (katumaxomab versus katumaxomab + prednizonon)	1,221		
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,907 ;1,645]		

Immunogenitás

A humán anti-murin (patkány- és / vagy egérellenes) antitestek (HAMAs/HARAs) képződésének előidézése a murin monoklonális antitestek intrinszik hatása. A katumaxomabbal végzett pivotális vizsgálatból származó jelenlegi adatok szerint a 4. infúzió előtt csak a betegek 5,6%-a (7/124 beteg) volt HAMA-antitestekre pozitív. Egy hónappal az utolsó katumaxomab infúzió után a betegek 94%-ánál találtak HAMA-t. Túlérzékenységről nem számoltak be.

A HAMA-negatív betegekhez képest azoknál, akiknél 8 nappal a katumaxomab-kezelés után HAMA antitestek alakultak ki, jobb klinikai eredmény volt megfigyelhető a punkció nélküli túlélés, a következő punkcióig eltelt idő és a túlélési arány alapján.

Egy megvalósíthatósági vizsgálatban, melynek során 10, 20, 50 és 150 mikrogramm katumaxomabból álló második intraperitonealis infúziós ciklust értékelték 8 beteg esetében, akiknél carcinoma miatti malignus ascites állt fenn (IP-CAT-AC-04), az összes rendelkezésre álló ascites- és plazmamintában

kimutatható volt gyógyszerellenes antitest (ADA) a szűrőkor. A betegek a kezelési fázis és a követés során ADA-pozitívak maradtak. A már eleve fennálló ADA-értékek ellenére az összes beteg megkapta mind a 4 katumaxomab-infúziót. A medián punkciómentes túlélési idő 47,5 nap, az első terápiás punkció szükségessé válásáig eltelt medián idő 60,0 nap és a medián összesített túlélés 406,5 nap volt. Az összes beteg tapasztalt a katumaxomab hatásmechanizmusával összefüggő, a biztonságossági profil jellegét tekintve az első intraperitonealis kezelési cikluséhoz hasonló tünetet. Túlérzékenységi reakciókat nem figyeltek meg.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A katumaxomab farmakokinetikai jellemzőit 13, EpCAM-pozitív carcinoma okozta, tünetekkel járó malignus asciteses betegnél vizsgálták, négy intraperitonealis infúzió (10, 20, 50 és 150 mikrogramm) beadása alatt és után.

Nagymértékű volt az egyének közötti variabilitás. A plazma C_{max} mértani közepe hozzávetőlegesen 0,5 ng/ml (tartomány: 0 és 2,3 között), a plazma AUC mértani közepe pedig körülbelül 1,7 nap*ng/ml [tartomány: < LLOQ (mennyiségi meghatározás alsó határa) és 13,5 között] volt. A plazmában a terminális felezési idő ($t_{1/2}$) mértani közepe hozzávetőlegesen 2,5 nap (tartomány: 0,7 és 17 között) volt.

A katumaxomab kimutatható volt az ascitesben és a plazmában. A betegek többségénél a koncentráció az infúziók számával és az alkalmazott dózisok nagyságával nőtt. A plazmában az egyes adagok beadását követően a csúskoncentráció elérése után csökkent a koncentráció.

Speciális betegpopulációk

Nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletes modellekben a katumaxomab alkalmazása esetén nem találtak semmilyen kóros, vagy a gyógyszerrel összefüggő akut toxicitást vagy az injekciók/infúziók helyén lokálisan kialakuló intolerancia jeleit. A katumaxomab jelentős fajspecifitása miatt azonban ezek az eredmények korlátozott értékűek.

Ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERESZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát
Citromsav-monohidrát
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Hígítás után

Az elkészített oldatos infúzió fizikailag és kémiaiilag 2°C és 8°C között tárolva 48 óráig, legfeljebb 25°C-on tárolva pedig 24 óráig stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási körülményekért illetve a felhasználás előtti tárolás idejéért a felhasználó a felelős, ami 2°C és 8°C között nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz előretöltött fecskendőben (I. típusú, szilikonizált üveg), dugattyút rögzítő dugóval (brómbutil gumi) és luer-lock rendszerrel (szilikonizált polipropilén és polikarbonát), kupakkal (sztirén-butadién gumi) és kanüllel; kiszerelés: 1 db.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megsemmisítés

Nincsenek különleges előírások.

Szükséges anyagok és kellékek

A Removab hígításához és beadásához az alábbi eszközök szükségesek, mivel a Removab csak ezekkel kompatibilis:

- 50 ml-es polipropilén fecskendők
- 1 mm belső átmérőjű és 150 cm hosszúságú polietilén infúziós szerelések
- polikarbonát infúziós szelepek / Y-csatlakozók
- szilikonnal bevont és szilikon bevonat nélküli poliuretán katéterek

Ezen kívül az alábbiak szükségesek:

- 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció
- Precíziós infúziós pumpa

A beadás előtt történő hígításra vonatkozó információk

A Removab oldatos infúziót csak egészségügyi szakember készítheti el, megfelelő aszeptikus technikával. Az előretöltött fecskendő külső felszíne nem steril.

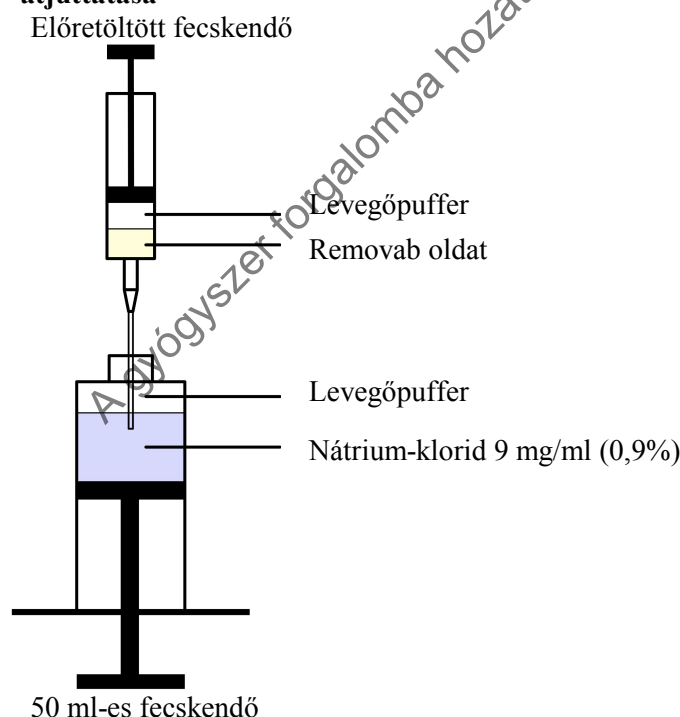
- Fel kell szívni megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót egy 50 ml-es infúziós fecskendőbe, a beadandó dózisnak megfelelően (7. táblázat).
- Az 50 ml-es fecskendőnek ezen kívül legalább 3 ml levegő puffert kell tartalmaznia.
- A Removab előretöltött fecskendőről úgy kell eltávolítani a kupakot, hogy a fecskendő hegye felfelé mutasson.
- A mellékelt kanült a Removab előretöltött fecskendőhöz kell csatlakoztatni. Mindegyik fecskendőhöz új kanült kell használni.
- Az előretöltött fecskendő kanüljét az 50 ml-es infúziós fecskendő nyílásába kell bevezetni oly módon, hogy a kanül belemerüljön a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba (2. ábra).
- Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát (Removab koncentrátum és levegő puffer) közvetlenül a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba kell fecskendezni.
- A dugattyút TILOS visszahúzni az előretöltött fecskendő kiöblítése céljából, így elkerülhető a kontamináció, illetve biztosítható a megfelelő térfogat befecskendezése.

- A kupakot rá kell tenni az 50 ml-es fecskendőre, és az oldatot rázással óvatosan össze kell keverni. Az 50 ml-es fecskendőből minden légbuborékot el kell távolítani.
- A Removab doboz belsejében található leválasztható címkét, amelyen a „Hígított Removab. Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.” felirat olvasható, a hígított intraperitonealis Removab oldatos infúziót tartalmazó 50 ml-es fecskendőre kell ragasztani. Ezzel az óvintézkedéssel biztosítható, hogy a Removab beadása kizárólag intraperitonealisan történjen.
- Az 50 ml-es fecskendőt az infúziós pumpába kell helyezni.

7. táblázat Az intraperitonealis Removab oldatos infúzió elkészítése

Infúzió száma / Dózis	A Removab előretöltött fecskendő(k) száma		A Removab oldatos infúzióhoz való koncentrátum teljes mennyisége	9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	Beadandó végleges össztérfogat
	10 mikro- grammos előretöltött fecskendő	50 mikro- grammos előretöltött fecskendő			
1. infúzió 10 mikrogramm	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infúzió 20 mikrogramm	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infúzió 50 mikrogramm		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infúzió 150 mikrogramm		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

2. ábra A Removabnak az előretöltött fecskendőből az 50 ml-es fecskendőbe történő átjuttatása



Az alkalmazás módja

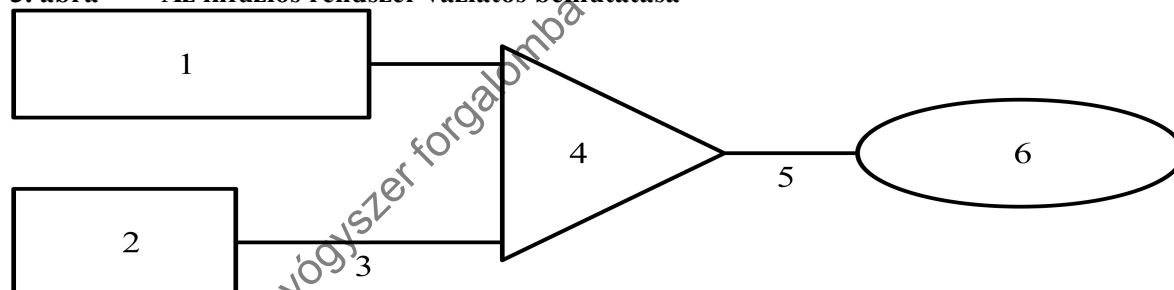
Az intraperitonealis alkalmazáshoz használandó katétert intraperitonealis eljárásokban jártas szakorvosnak ultrahang-vezérlés mellett kell behelyeznie. A katéter ascites lecsapolására, valamint hígított Removab és 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció beadására szolgál. A katétert javasolt a kezelés teljes időtartama alatt a hasüregben hagyni. Az utolsó infúzió beadását követő napon távolítható el.

A Removab beadását megelőzően az ascitest minden alkalommal le kell csapolni, amíg a spontán áramlás meg nem szűnik vagy a tünetek csökkennek (lásd 4.4 pont). Ezt követően az antitest hasüregben történő eloszlásának elősegítésére a Removab beadása előtt minden alkalommal 500 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni.

A Removab intraperitonealis beadását legalább 3-órás infúziós idő alatt, folyamatos adagolást biztosító infúziós pumpával kell végezni, az alább ismertetett módon:

- A hígított Removab oldatos infúziót tartalmazó 50 ml-es fecskendőt a precíziós pumpába kell helyezni.
- Fel kell tölteni a precíziós pumpára csatlakoztatott infúziós szerelék a hígított Removab oldatos infúzióval. 1 mm-es belső átmérőjű és 150 cm hosszúságú infúziós szerelék kell használni.
- Az infúziós szerelék az Y-csatlakozóhoz kell csatlakoztatni.
- A Removab infúzióval párhuzamosan minden alkalommal 250 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni infúziós szelepen / Y csatlakozón keresztül a katéter infúziós csővébe.
- Az infúziós pumpa sebességét a beadni kívánt térfogatnak és a tervezett infúziós időnek megfelelően kell beállítani.
- Amikor a hígított Removab oldatos infúzió tartalmazó fecskendő kiürül, a tervezett infúziós idő hátralévő tartamára 50 ml-es, 20 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó fecskendőre kell kicserélni, és változatlan körülmények mellett ezzel kell bemosni az infúziós csőben maradt Removab oldatot (kb. 2 ml). A megmaradó 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót ki lehet dobni.
- A katétert a következő infúzió beadásáig zárva kell tartani.
- Az utolsó infúzió beadását követő napon le kell csapolni az ascitest, amíg a spontán áramlás meg nem szűnik. Ezután a katétert el lehet távolítani.

3. ábra Az infúziós rendszer vázlatos bemutatása



- 1 250 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%)
 2 Removab oldat intraperitonealis infúzióhoz
 3 Infúziós cső (1 mm-es belső átmérő, 150 cm-es hossz)
 4 Infúziós szelep
 5 Infúziós ág
 6 Katéter

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Neovii Biotech GmbH
 Am Haag 6-7
 82166 Graefelfing
 Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Removab 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,5 ml oldat 50 mikrogramm katumaxomabot* tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

*patkány-egér hibrid-hibridoma sejtvonalban előállított patkány-egér hibrid IgG2 monoklonális antitest

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Removab EpCAM-pozitív carcinomákban szenvedő felnőttek malignus ascitesének intraperitonealis kezelésére javallott, amennyiben a standard kezelés nem áll rendelkezésre vagy a továbbiakban már nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Removab csak daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett adható.

Adagolás

Az intraperitonealis infúziók megkezdése előtt premedikációként fájdalom- / lázcsillapító / nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek alkalmazása javasolt (lásd 4.4 pont).

A Removab adagolási sémája az alábbi négy intraperitonealis infúzióból áll:

Első adag:	10 mikrogramm a 0. napon
Második adag:	20 mikrogramm a 3. napon
Harmadik adag:	50 mikrogramm a 7. napon
Negyedik adag:	150 mikrogramm a 10. napon

A Removab állandó sebességgel, intraperitonealis infúzióként adandó, a beadás időtartama minimum 3 óra. A klinikai vizsgálatokban 3- és 6-órás beadási időtartamokat vizsgáltak. A négy adag közül az elsöre vonatkozóan – a beteg egészségi állapotától függően – megfontolható a 6-órás infúziós időtartam.

Az infúziók beadási napjai között legalább két infúziómentes naptári napnak kell eltelnie. Jelentős mellékhatások esetén az infúziós napok közötti időszak meghosszabbítható. A teljes kezelési időtartam nem haladhatja meg a 20 napot.

Monitorozás

A Removab infúzió végén javasolt a beteg megfelelő monitorozása. A pivotális vizsgálatban a betegeket minden infúzió után 24 órán át monitorozták.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Közepesenél súlyosabb fokú és / vagy a máj több mint 70%-át érintő metasztázisokkal és / vagy a portális véna trombózisával / obstrukciójával járó májkárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat a készítménnyel. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat / haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A készítménnyel enyhe fokúnál súlyosabb vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat/haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A Removabnak gyermekek esetén az engedélyezett javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

Alkalmazás

A Removabot kizárólag **intraperitonealis infúzió** formájában szabad beadni.

A Removab **nem alkalmazható** intraperitonealis bolusban, illetve bármilyen egyéb módon.

A használandó infúziós szerelékre vonatkozó információt lásd a 4.4 pontban.

Óvintézkedések a gyógyszer alkalmazása előtt

A Removab beadása előtt az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióban kell hígítani. A hígított Removab infúziós oldatot intraperitoneálisan kell beadni állandó sebességet biztosító megfelelő infúziós pumpa segítségével.

A gyógyszer alkalmazása előtti hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Murin (patkány és / vagy egér) eredetű proteinekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Removab **nem alkalmazható** bolusban, illetve egyéb, az intraperitonealis alkalmazástól eltérő módon.

Citokin-felszabadulással összefüggő tünetek

Mivel a katumaxomab immun- és daganatsejtekhez történő kötődése pro-inflammatorikus és citotoxikus citokinek felszabadulásához vezet, a Removab beadása során és azt követően nagyon gyakran számoltak be a citokin-felszabadulással összefüggő klinikai tünetekről, például lázról, hányingerről, hányásról és hidegrázásról (lásd 4.8 pont). Dyspnoe és hypo-, illetve hypertensio gyakran figyelhető meg. Malignus asciteses betegeken végzett klinikai vizsgálatok során a Removab infúzió beadása előtt a fájdalom és láz csillapítására rutinszerűen 1000 mg paracetamolt alkalmaztak intravénásan. Ezen premedikáció ellenére a betegeknél a fent említett mellékhatások jelentkeztek, melyek súlyossága elérte az USA Nemzeti Rák Intézetének (US National Cancer Institute) nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológiájának 3. verziója (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) szerinti 3-as fokozatot. Javasolt az egyéb vagy további standard premedikáció fájdalom- / lázcsillapító / nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel.

A szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) amely gyakran szintén felléphet a katumaxomab hatásmechanizmusa következtében, általában a Removab infúzió beadását követő első 24 órában jelentkezik, tünetei a láz, tachycardia, tachypnoe és leukocytosis (lásd 4.8 pont). Standard terápia

vagy premedikáció, például fájdalom- / lázcsillapító / nem szteroid gyulladásgátló szer csökkentheti kialakulásának kockázatát.

Hasi fájdalom

Gyakran számoltak be mellékhatásként hasi fájdalomról. Ez az átmeneti mellékhatás részben az intraperitonealis alkalmazási mód következményének tekinthető.

Performance státus és BMI

A Removab-kezelés előtt megfelelő performance státus szükséges, amit 17 feletti testtömeg-index (BMI) (az ascites lecsapolása után határozandó meg) és 60 feletti Karnofsky-index jellemez.

Akut fertőzések

Az immunrendszer működését károsan befolyásoló tényezők, különösen akut fertőzések fennállása esetén a Removab alkalmazása nem javasolt.

Ascites lecsapolása

A stabil keringési és vesefunkciók biztosítása érdekében a Removab-kezelés előfeltétele a megfelelően végzett ascites csapolás. Az ascites lecsapolását legalább a spontán áramlás megszűnéséig vagy a tünetek csökkenéséig kell végezni, illetve indokolt esetben krisztalloid és / vagy kolloid oldatokkal megfelelő szupportív volumenpótlást kell végezni.

Haemodinamikai elégtelenség, oedema vagy hypoproteinaemia

Minden egyes Removab infúzió előtt meg kell határozni a vértérfogatot, a vér fehérjeszintjét, a vérnyomást, a pulzust és a vesefunkciót. **Mindegyik Removab infúzió beadása előtt feltétlenül rendezni kell bizonyos állapotokat, mint például a hypovolaemiát, a hypoproteinaemiát, a hypotensiót, a dekompenzált keringést és az akut vesekárosodást.**

Májkárosodás vagy portális véna trombózis / obstrukció

Közepesen súlyosabb fokú és / vagy a máj több mint 70%-át érintő metasztázisokkal és/vagy a portális véna trombózisával / obstrukciójával járó májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat / haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba.

Vesekárosodás

Enyhe fokúnál súlyosabb vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ilyen betegek Removabbal történő kezelése csak a kockázat / haszon gondos mérlegelése után jöhet szóba.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A katumaxomab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Removab alkalmazása nem javallott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a katumaxomab/a katumaxomab metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Removab alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést /

tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A katumaxomab termékenységre kifejtett hatása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Removab kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az infúzióval összefüggő tüneteket észlelő betegek számára azt kell javasolni, hogy a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbiakban felsorolt mellékhatások 12 klinikai vizsgálatot átfogó, integrált biztonságossági elemzésből származnak. Hétszázhuszonnyolc beteg kapott intraperitonealisan katumaxomabot, 293 beteg 6, míg 435 beteg 3 órán át adott infúzióként.

A Removab átfogó biztonsági profilját a citokin-felszabadulással összefüggő tünetek és gastrointestinalis reakciók jellemzik.

Citokin-felszabadulás következtében fellépő reakciók: SIRS, ami tachycardia, láz és/vagy nehézlégzés potenciálisan életveszélyes intenzitású kombinációja, a katumaxomab infúzió beadását követő 24 órán belül alakul ki, és tüneti kezelésre megszűnik. A nagyon gyakran jelentett, citokin-felszabadulás következtében fellépő reakciók közé tartozik a láz, hidegrázás, hányinger és hányás, amelyek súlyosságuk tekintetében a CTCAE kritériumai szerint 1-es és 2-es fokozatúak (US National Cancer Institute 4. verzió). Ezek a tünetek a katumaxomab hatásmechanizmusát tükrözik, és általában teljesen reverzibilisek.

Nagyon gyakran jelentkeznek gastrointestinalis reakciók, mint pl. hasi fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés, amelyek általában CTCAE 1-es vagy 2-es fokozatúak, de megfigyeltek nagyobb fokozatúakat is, és ezek kellőképpen reagálnak a tüneti kezelésre.

Ami a mellékhatásprofil természetét, gyakoriságát és súlyosságát illeti, a katumaxomab 3- vagy 6-órás infúziós időtartama esetén általában véve hasonló. Néhány mellékhatás fokozott gyakoriságát észlelték a 3-órás alkalmazással összefüggésben: többek között (1/2 fokozatú) hidegrázást és hypotóniát, hasmenést (mindegyik súlyossági fokozatban), továbbá (1/2 fokozatú) kimerültséget.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat szervrendszerek szerint ismerteti a mellékhatásokat. A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$).

1. táblázat A katumaxomab-kezelésben részesülő betegeknél jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
<i>Gyakori</i>	Infekció.
<i>Nem gyakori</i>	Erythema induratum*, eszköz okozta fertőzés*.
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Anaemia*, lymphopenia, leukocytosis, neutrophilia.
<i>Nem gyakori</i>	Thrombocytopenia*, coagulopathia*.
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Citokin-felszabadulási szindróma*, túlérzékenység*.
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Étvágycsökkenés*/anorexia, dehydratio*, hypokalaemia, hypalbuminaemia, hyponatraemia*, hypocalcaemia*, hypoproteinaemia.
Pszichiátriai kórképek	

<i>Gyakori</i>	Szorongás, álmatlanság.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Fejfájás, szédülés.
<i>Nem gyakori</i>	Convulsio*.
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	Vertigo.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Gyakori</i>	Tachycardia*, ideértve a sinus tachycardiát is.
Érbetegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Hypotensio*, hypertensio*, kipirulás.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Dyspnoe*, pleurális folyadékgyülem*, köhögés.
<i>Nem gyakori</i>	Tüdőembólia*, hypoxia*.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori</i>	Hasi fájdalom*, hányinger*, hányás*, hasmenés*.
<i>Gyakori</i>	Székrekedés*, dyspepsia, abdominalis distensio, subileus*, flatulentia, gyomorbántalom, ileus*, gastroesophagealis reflux betegség, szájszárazság.
<i>Nem gyakori</i>	Gyomor-bélrendszeri vérzés*, bélelzáródás*.
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Gyakori</i>	Cholangitis*, hyperbilirubinaemia.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	Bőrkütiés*, erythema*, hyperhydrosis, pruritus.
<i>Nem gyakori</i>	Bőrreakció*, allergiás dermatitis*.
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Gyakori</i>	Hátfájás, myalgia, arthralgia.
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Gyakori</i>	Proteinuria.
<i>Nem gyakori</i>	Akut veseelégtelenség*.
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori</i>	Láz*, fáradtság*, hidegrázás*.
<i>Gyakori</i>	Fájdalom, asthénia*, szisztémás gyulladásos válasz szindróma*, oedema, ideértve a perifériás oedemát* is, általános állapot romlása*, mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, rossz közérzet*, katéter helyének erythémája.
<i>Nem gyakori</i>	Extravasatio*, gyulladás a beadás helyén*.

* súlyos mellékhatásként is jelentették.

aláhúzott: lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” bekezdést

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az US National Cancer Institute CTCAE kritériumainak (4. verzió) következő definíciói az alábbiakra vonatkoznak:

CTCAE szerinti 1. fokozat = enyhe, CTCAE szerinti 2. fokozat = közép súlyos, CTCAE szerinti 3. fokozat = súlyos, CTCAE szerinti 4. fokozat = életveszélyes

Citokin-felszabadulással összefüggő, nagyobb intenzitású tünetek

A betegek 5,1%-nál a pyrexia CTCAE 3. fokozatú volt, akárcsak a citokin-felszabadulási szindróma (1,0%), a hidegrázás (0,8%), a hányinger (3,4%), a hányás (4,4%), a dyspnoe (1,6%) és a hypo-/hypertensio (2,1% / 0,8%) is. Egy betegnél CTCAE 4. fokozatú dyspnoéről (0,1%) és 3 betegnél CTCAE 4. fokozatú hypotensióról (0,4%) számoltak be. A fájdalom és a láz premedikáció alkalmazásával enyhíthető vagy elkerülhető (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS)

A betegek 3,8%-ánál a katumaxomab infúziót követő első 24 óra során SIRS tünetei voltak megfigyelhetők. Három betegnél (0,4%) ez CTCAE 4. súlyossági fokozatú volt. Tüneti kezeléssel a panaszok megszűntek.

Hasi fájdalom

Mellékhatásként a betegek 43,7%-ánál hasi fájdalomról számoltak be, melynek súlyossága a betegek 8,2%-ánál elérte 3-as fokozatot, azonban tüneti kezelésre a panasz megszűnt.

Májenzimek

A Removab beadása után gyakran figyelték meg a májenzimek szintjének átmeneti emelkedését. A laboratóriumi paraméterekben bekövetkezett változások általában nem voltak klinikailag jelentősek, és a kezelés befejezése után többnyire visszatértek a kiindulási értékre.

További diagnosztikai vagy terápiás beavatkozásokat csak klinikailag jelentős vagy tartós enzimszint-emelkedés esetén kell fontolóra venni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be. Azok a betegek, akik a katumaxomabot az ajánlott dózisonál nagyobb adagban kapták, súlyosabb (3-as fokozatú) mellékhatásokat tapasztaltak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Monoklonális antitestek, ATC kód: L01XC09

Hatásmechanizmus

A katumaxomab egy trifunkcionális patkány-egér hibrid monoklonális antitest, amely specifikusan az epithelialis sejtadhéziós molekulához (EpCAM) és a CD3 antigénhez kötődik.

Az EpCAM antigén a legtöbb carcinomán overexpressziót mutat (2. táblázat). A CD3 a T-sejt receptor részeként az érett T-sejteken expresszálódik. A katumaxomab Fc régiójában található harmadik funkcionális kötőhely az Fc γ receptorokon keresztül lehetővé teszi a járulékos immunsejtekkel való kapcsolatot.

A katumaxomab kötődési tulajdonságainak köszönhetően a tumorsejtek, a T-sejtek és a járulékos immunsejtek közel kerülnek egymáshoz. Ezáltal összehangolt tumorsejt-ellenes immunreakció lép fel, mely különböző hatásmechanizmusokat foglal magába, úgymint T-sejt aktiváció, antitestfüggő sejtmediált citotoxicitás (ADCC), komplement-függő citotoxicitás (CDC) és phagocytosis. Ezek a folyamatok a tumorsejtek elpusztításához vezetnek.

2. táblázat EpCAM expresszió az alábbi ráktípusokat okozó, legfontosabb ascitesekben

	Irodalmi adatok		Retrospektív adatok az IP-CAT-AC-03 vizsgálatból
Ráktípus	EpCAM-ot expresszáló tumorok százaléka	EpCAM-pozitív folyadékgyülem százalékaránya	EpCAM-pozitív folyadékgyülem százalékaránya
Petefészek	90-92	79-100	98
Gyomor	96	75-100	100
Bél	100	87-100	100
Hasnyálmirigy	98	83-100	80
Emlő	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

*= lobularis emlőrák

Farmakodinámiás hatások

A katumaxomab daganatellenes hatását *in vitro* és *in vivo* is bizonyították. *In vitro* a primer tumor típusától függetlenül megfigyelték a kis- és nagymértékű EpCAM antigén-expressziót mutató tumoros sejtek katumaxomab-mediált hatásos pusztítását. A katumaxomab *in vivo* tumorellenes hatását immunszupprimált, petefészek-carcinomás egér modellen igazolták, amelyben az intraperitoneális katumaxomab és a humán perifériás mononukleáris vérsejtekből álló kezelés késleltette a tumor növekedését.

Klinikai hatásosság

A katumaxomab hatásosságát két III. fázisú klinikai vizsgálat során igazolták. Ezekbe a klinikai vizsgálatokba nem vontak be nem kaukázusi rasszba tartozó betegeket.

IP-REM-AC-01

Pivotális, randomizált, két terápiás karú, nyílt, II./III. fázisú, EpCAM-pozitív carcinoma következtében kialakult, tünetekkel járó malignus ascitesben szenvedő 258 beteg részvételével végzett klinikai vizsgálat. A betegek közül 170 került a katumaxomabbal kezelt csoportjába. Ez a vizsgálat a katumaxomab és a paracentesis együttes alkalmazását hasonlította össze az önmagában alkalmazott paracentesisrel (kontroll).

Azoknál a betegeknél alkalmazták katumaxomabot, akiknél standard terápia nem jöhetett szóba, vagy a továbbiakban már nem volt alkalmazható, és akiknek a Karnofsky performance státusa legalább 60 volt. A katumaxomabot 4, növekvő dózissal, a 0. napon 10 mikrogrammos, a 3. napon 20 mikrogrammos, a 7. napon 50 mikrogrammos és a 10. napon 150 mikrogrammos intraperitoneális infúzióban adták be (lásd 4.2 pont). Az IP-REM-AC-01 jelű pivotális vizsgálat során a betegek 98,1%-át hospitalizálták. A kórházi tartózkodás középideje 11 nap volt.

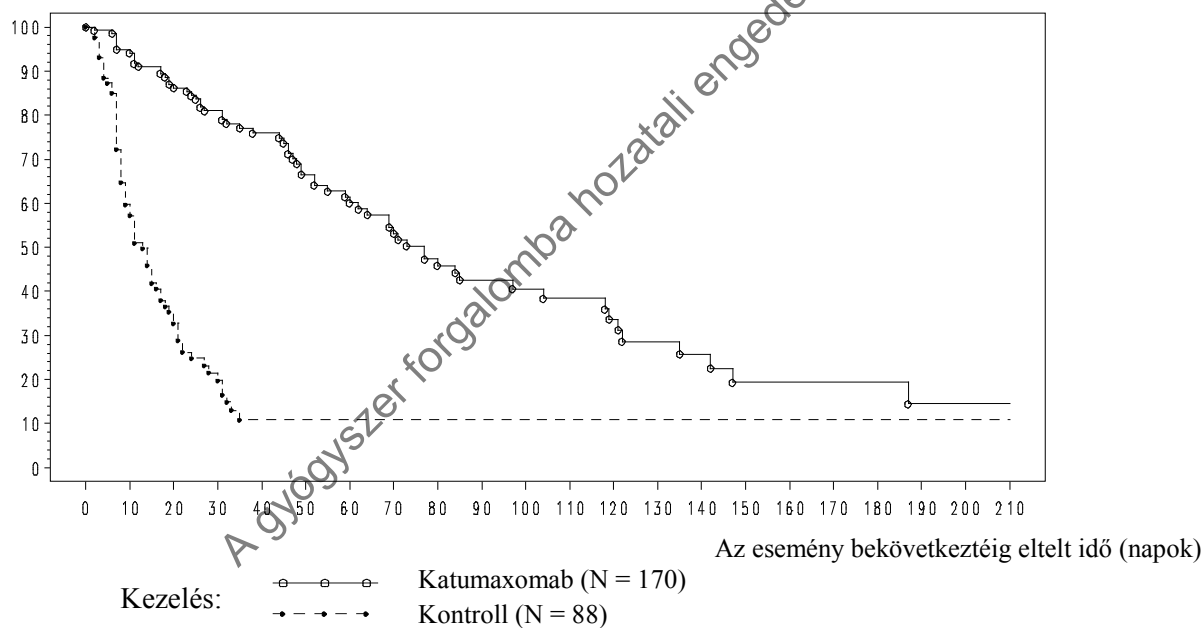
Ebben a vizsgálatban a punkció nélküli túlélés volt az elsődleges hatásossági végpont, ami egy összetett hatásossági végpont volt, melynek meghatározása: az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig vagy a beteg haláláig eltelt idő, attól függően, hogy melyik jelentkezett előbb. A punkció nélküli túlélésre és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt időre vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja a medián értékek és a relatív házárdozok feltüntetésével. Az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt időre vonatkozó Kaplan-Meier-féle becslés az 1. ábrán látható.

3. táblázat Az IP-REM-AC-01 vizsgálat hatásossági eredményei (punkció nélküli túlélés és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt idő)

Változó	Paracentesis + katumaxomab (N=170)	Paracentesis (kontroll) (N=88)
Punkció nélküli túlélés		
Punkció nélküli túlélés medián értéke (nap)	44	11
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[31; 49]	[9; 16]
p-érték (lograng próba)	< 0,0001	
Relatív hazard (Hazard ratio – HR)	0,310	
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,228; 0,423]	
Az első terápiás ascites- punkcióig eltelt idő		
Az első terápiás ascites- punkcióig eltelt idő medián értéke (nap)	77	13
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[62;104]	[9; 17]
p-érték (lograng próba)	< 0,0001	
Relatív hazard (Hazard ratio – HR)	0,169	
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,114; 0,251]	

1. ábra Az IP-REM-AC-01 vizsgálat során az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt időre vonatkozó Kaplan-Meier-féle becslés

Punkciómentesség becsült valószínűsége (%)



N: A kezelési csoport létszáma.

Az EpCAM-pozitív carcinomák okozta malignus ascites katumaxomabbal és paracentesisel való kezelése statisztikailag szignifikánsan jobb eredményt adott a punkció nélküli túlélés és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt idő tekintetében, mint az önmagában alkalmazott paracentesis.

A vizsgálat befejezése után a betegeket a továbbiakban is egészen életük végéig követték, hogy meghatározzák a túlélési arányt (4. táblázat).

4. táblázat Az IP-REM-AC-01 vizsgálat post-study fázisára vonatkozó túlélési arány

	Paracentesis + katumaxomab (N=170)	Paracentesis (kontroll) (N=88)
Relatív hazard (HR)	0,798	
A HR-re vonatkozó 95%-os CI	[0,606; 1,051]	
6 hónapos túlélési arány	27,5%	17,1%
1 éves túlélési arány	11,4%	2,6%
Medián túlélés (nap)	72	71
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[61; 98]	[54; 89]
p-érték (lograng-próba)	0,1064	

A kontroll vizsgálati kar 88 betege közül összesen 45-öt (51%) állítottak át aktív – katumaxomabbal végzett – kezelésre.

IP-CAT-AC-03

Ez a megerősítő, két terápiás karú, randomizált, nyílt, IIIb fázisú vizsgálat a katumaxomab és 25 mg prednizolon premedikáció kombinációjával végzett kezelést vizsgálta az önmagában alkalmazott katumaxomabbal összehasonlítva 219, epithelialis carcinómában szenvedő beteg bevonásával, akiknél terápiás ascitespunkciót igénylő, tüneteket okozó malignus ascites állt fenn. A katumaxomabot négy, a 0. napon 10 mikrogrammos, a 3. napon 20 mikrogrammos, a 7. napon 50 mikrogrammos és a 10. napon 150 mikrogrammos adagban, állandó sebességgel, intraperitoneális infúzióban adták be mindkét csoportban. A betegpopuláció hasonló volt a pivotális vizsgálatéhoz.

A prednizolon premedikáció biztonságosságra és hatásosságra gyakorolt hatásának értékelése érdekében elsődleges végpontként az „összetett biztonságossági pontszámot”, járulékos elsődleges végpontként pedig a „punkciómentes túlélést” vizsgálták.

Az összetett biztonságossági pontszám az ismert fő mellékhatások, a láz, hányinger, hányás és hasi fájdalom gyakoriságát és súlyosságát értékelte mindkét kezelési csoportban. A prednizolon premedikációként történt alkalmazása nem eredményezte ezen mellékhatások csökkenését.

A punkció nélküli túlélés mint elsődleges hatásossági végpont egy összetett végpont volt, melynek meghatározása: az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig vagy a beteg haláláig eltelt idő, attól függően, hogy melyik jelentkezett előbb (azonos a pivotális vizsgálattal).

5. táblázat Az IP-CAT-AC-03 vizsgálat hatásossági eredményei (punkció nélküli túlélés és az első terápiás ascites- punkció szükségessé válásáig eltelt idő)

Változó	Katumaxomab + prednizonon (N = 111)	Katumaxomab (N = 108)	Összesített populáció (N = 219)
Punkció nélküli túlélés			
Punkció nélküli túlélés medián értéke (nap)	30	37	35
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-érték (lograng-próba)	0,402		
Relatív hazard (Hazard ratio – HR) (katumaxomab versus katumaxomab + prednizonon)	1,130		
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,845; 1,511]		
Az első terápiás ascites punkcióig eltelt idő			
Az első terápiás ascites- punkcióig eltelt idő medián értéke (nap)	78	102	97
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-érték (lograng-próba)	0,599		
Relatív hazard (Hazard ratio – HR) (katumaxomab versus katumaxomab + prednizonon)	0,901		
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0,608; 1,335]		

Másodlagos végpontként az összesített túlélést (6. táblázat) értékelték.

6. táblázat Az IP-CAT-AC-03 vizsgálat vizsgálat utáni fázisára vonatkozó túlélési arány

	Katumaxomab + prednizonon (N = 111)	Katumaxomab (N = 108)	Összesített populáció (N = 219)
Medián túlélés (nap)	124	86	103
A mediánra vonatkozó 95%-os CI (nap)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-érték (lograng-próba)	0,186		
Relatív hazard (HR) (katumaxomab versus katumaxomab + prednizonon)	1,221		
A relatív hazardra vonatkozó 95%-os CI	[0.907 ;1.645]		

Immunogenitás

A humán anti-murin (patkány- és / vagy egérellenes) antitestek (HAMAs/HARAs) képződésének előidézése a murin monoklonális antitestek intrinszik hatása. A katumaxomabbal végzett pivotális vizsgálatból származó jelenlegi adatok szerint a 4. infúzió előtt csak a betegek 5,6%-a (7/124 beteg) volt HAMA-antitestekre pozitív. Egy hónappal az utolsó katumaxomab infúzió után a betegek 94%-ánál találtak HAMA-t. Túlérzékenységről nem számoltak be.

A HAMA-negatív betegekhez képest azoknál, akiknél 8 nappal a katumaxomab-kezelés után HAMA antitestek alakultak ki, jobb klinikai eredmény volt megfigyelhető a punkció nélküli túlélés, a következő punkcióig eltelt idő és a túlélési arány alapján.

Egy megvalósíthatósági vizsgálatban, melynek során 10, 20, 50 és 150 mikrogramm katumaxomabból álló második intraperitonealis infúziós ciklust értékelték 8 beteg esetében, akiknél carcinoma miatti malignus ascites állt fenn (IP-CAT-AC-04), az összes rendelkezésre álló ascites- és plazmamintában

kimutatható volt gyógyszerellenes antitest (ADA) a szűrőkor. A betegek a kezelési fázis és a követés során ADA-pozitívak maradtak. A már eleve fennálló ADA-értékek ellenére az összes beteg megkapta mind a 4 katumaxomab-infúziót. A medián punkciómentes túlélési idő 47,5 nap, az első terápiás punkció szükségessé válásáig eltelt medián idő 60,0 nap és a medián összesített túlélés 406,5 nap volt. Az összes beteg tapasztalt a katumaxomab hatásmechanizmusával összefüggő, a biztonságossági profil jellegét tekintve az első intraperitonealis kezelési cikluséhoz hasonló tünetet. Túlérzékenységi reakciókat nem figyeltek meg.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A katumaxomab farmakokinetikai jellemzőit 13, EpCAM-pozitív carcinoma okozta, tünetekkel járó malignus asciteses betegnél vizsgálták, négy intraperitonealis infúzió (10, 20, 50 és 150 mikrogramm) beadása alatt és után.

Nagymértékű volt az egyének közötti variabilitás. A plazma C_{max} mértani közepe hozzávetőlegesen 0,5 ng/ml (tartomány: 0 és 2,3 között), a plazma AUC mértani közepe pedig körülbelül 1,7 nap*ng/ml [tartomány: < LLOQ (mennyiségi meghatározás alsó határa) és 13,5 között] volt. A plazmában a terminális felezési idő ($t_{1/2}$) mértani közepe hozzávetőlegesen 2,5 nap (tartomány: 0,7 és 17 között) volt.

A katumaxomab kimutatható volt az ascitesben és a plazmában. A betegek többségénél a koncentráció az infúziók számával és az alkalmazott dózisok nagyságával nőtt. A plazmában az egyes adagok beadását követően a csúskoncentráció elérése után csökkent a koncentráció.

Speciális betegpopulációk

Nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatkísérletes modellekben a katumaxomab alkalmazása esetén nem találtak semmilyen kóros, vagy a gyógyszerrel összefüggő akut toxicitást vagy az injekciók/infúziók helyén lokálisan kialakuló intolerancia jeleit. A katumaxomab jelentős fajspecifitása miatt azonban ezek az eredmények korlátozott értékűek.

Ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERESZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát
Citromsav-monohidrát
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Hígítás után

Az elkészített oldatos infúzió fizikailag és kémiaiilag 2°C és 8°C között tárolva 48 óráig, legfeljebb 25°C-on tárolva pedig 24 óráig stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási körülményekért illetve a felhasználás előtti tárolás idejéért a felhasználó a felelős, ami 2°C és 8°C között nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz előretöltött fecskendőben (I. típusú, szilikonizált üveg), dugattyút rögzítő dugóval (brómbutil gumi) és luer-lock rendszerrel (szilikonizált polipropilén és polikarbonát), kupakkal (sztirén-butadién gumi) és kanüllel; kiszerelés: 1 db.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Megsemmisítés

Nincsenek különleges előírások.

Szükséges anyagok és kellékek

A Removab hígításához és beadásához az alábbi eszközök szükségesek, mivel a Removab csak ezekkel kompatibilis:

- 50 ml-es polipropilén fecskendők
- 1 mm belső átmérőjű és 150 cm hosszúságú polietilén infúziós szerelések
- polikarbonát infúziós szelepek / Y-csatlakozók
- szilikonnal bevont és szilikon bevonat nélküli poliuretán katéterek

Ezen kívül az alábbiak szükségesek:

- 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció
- Precíziós infúziós pumpa

A beadás előtt történő hígításra vonatkozó információk

A Removab oldatos infúziót csak egészségügyi szakember készítheti el, megfelelő aszeptikus technikával. Az előretöltött fecskendő külső felszíne nem steril.

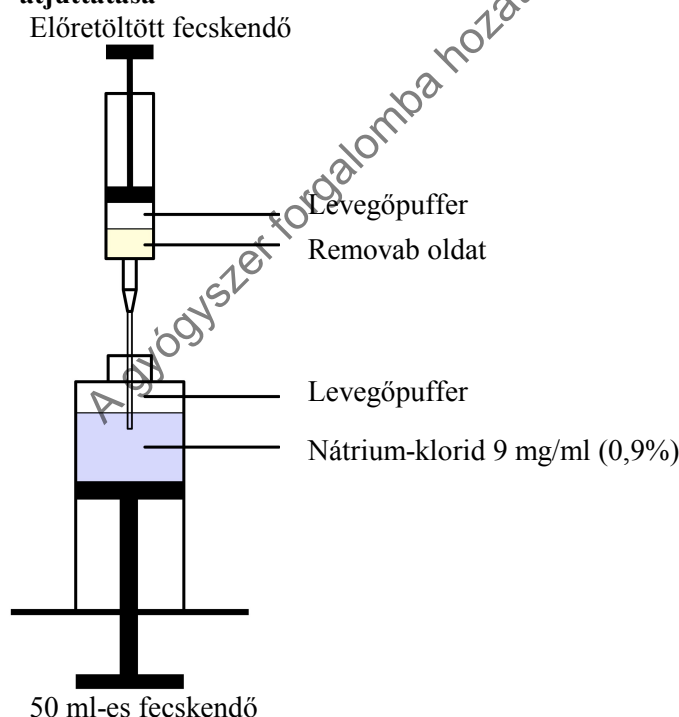
- Fel kell szívni megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót egy 50 ml-es infúziós fecskendőbe, a beadandó dózisnak megfelelően (7. táblázat).
- Az 50 ml-es fecskendőnek ezen kívül legalább 3 ml levegő puffert kell tartalmaznia.
- A Removab előretöltött fecskendőről úgy kell eltávolítani a kupakot, hogy a fecskendő hegye felfelé mutasson.
- A mellékelt kanült a Removab előretöltött fecskendőhöz kell csatlakoztatni. Mindegyik fecskendőhöz új kanült kell használni.
- Az előretöltött fecskendő kanüljét az 50 ml-es infúziós fecskendő nyílásába kell bevezetni oly módon, hogy a kanül belemerüljön a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba (2. ábra).
- Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát (Removab koncentrátum és levegő puffer) közvetlenül a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba kell fecskendezni.
- A dugattyút TILOS visszahúzni az előretöltött fecskendő kiöblítése céljából, így elkerülhető a kontamináció, illetve biztosítható a megfelelő térfogat befecskendezése.

- A kupakot rá kell tenni az 50 ml-es fecskendőre, és az oldatot rázással óvatosan össze kell keverni. Az 50 ml-es fecskendőből minden légbuborékot el kell távolítani.
- A Removab doboz belsejében található leválasztható címkét, amelyen a „Hígított Removab. Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.” felirat olvasható, a hígított intraperitonealis Removab oldatos infúziót tartalmazó 50 ml-es fecskendőre kell ragasztani. Ezzel az óvintézkedéssel biztosítható, hogy a Removab beadása kizárólag intraperitonealisan történjen.
- Az 50 ml-es fecskendőt az infúziós pumpába kell helyezni.

7. táblázat Az intraperitonealis Removab oldatos infúzió elkészítése

Infúzió száma / Dózis	A Removab előretöltött fecskendő(k) száma		A Removab oldatos infúzióhoz való koncentrátum teljes mennyisége	9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	Beadandó végleges össztérfogat
	10 mikro- grammos előretöltött fecskendő	50 mikro- grammos előretöltött fecskendő			
1. infúzió 10 mikrogramm	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infúzió 20 mikrogramm	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infúzió 50 mikrogramm		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infúzió 150 mikrogramm		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

2. ábra A Removabnak az előretöltött fecskendőből az 50 ml-es fecskendőbe történő átjuttatása



Az alkalmazás módja

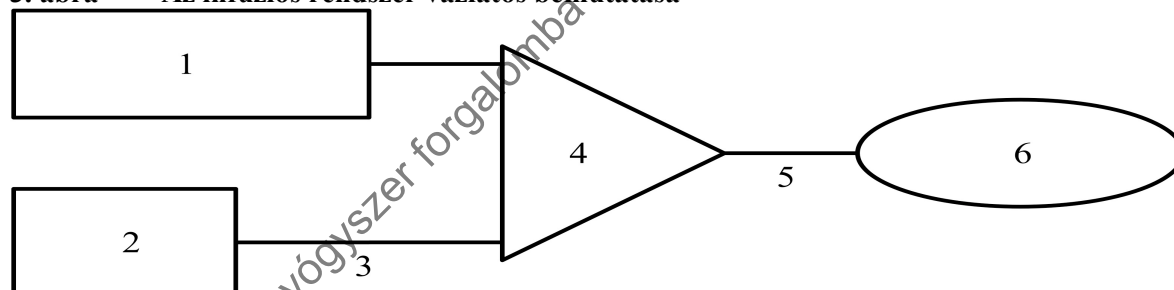
Az intraperitonealis alkalmazáshoz használandó katétert intraperitonealis eljárásokban jártas szakorvosnak ultrahang-vezérlés mellett kell behelyeznie. A katéter ascites lecsapolására, valamint hígított Removab és 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció beadására szolgál. A katétert javasolt a kezelés teljes időtartama alatt a hasüregben hagyni. Az utolsó infúzió beadását követő napon távolítható el.

A Removab beadását megelőzően az ascitest minden alkalommal le kell csapolni, amíg a spontán áramlás meg nem szűnik vagy a tünetek csökkennek (lásd 4.4 pont). Ezt követően az antitest hasüregben történő eloszlásának elősegítésére a Removab beadása előtt minden alkalommal 500 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni.

A Removab intraperitonealis beadását legalább 3-órás infúziós idő alatt, folyamatos adagolást biztosító infúziós pumpával kell végezni, az alább ismertetett módon:

- A hígított Removab oldatos infúziót tartalmazó 50 ml-es fecskendőt a precíziós pumpába kell helyezni.
- Fel kell tölteni a precíziós pumpára csatlakoztatott infúziós szerelékkel a hígított Removab oldatos infúzióval. 1 mm-es belső átmérőjű és 150 cm hosszúságú infúziós szerelékkel kell használni.
- Az infúziós szerelékkel az Y-csatlakozóhoz kell csatlakoztatni.
- A Removab infúzióval párhuzamosan minden alkalommal 250 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni infúziós szelepen / Y csatlakozón keresztül a katéter infúziós csővébe.
- Az infúziós pumpa sebességét a beadni kívánt térfogatnak és a tervezett infúziós időnek megfelelően kell beállítani.
- Amikor a hígított Removab oldatos infúzió tartalmazó fecskendő kiürül, a tervezett infúziós idő hátralévő tartamára 50 ml-es, 20 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó fecskendőre kell kicserélni, és változatlan körülmények mellett ezzel kell bemosni az infúziós csőben maradt Removab oldatot (kb. 2 ml). A megmaradó 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót ki lehet dobni.
- A katétert a következő infúzió beadásáig zárva kell tartani.
- Az utolsó infúzió beadását követő napon le kell csapolni az ascitest, amíg a spontán áramlás meg nem szűnik. Ezután a katétert el lehet távolítani.

3. ábra Az infúziós rendszer vázlatos bemutatása



- 1 250 ml nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab oldat intraperitonealis infúzióhoz
- 3 Infúziós cső (1 mm-es belső átmérő, 150 cm-es hossz)
- 4 Infúziós szelep
- 5 Infúziós ág
- 6 Katéter

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSAÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Papírdoboz: Removab 10 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Removab 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,1 ml oldat 10 mikrogramm katumaxomabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
1 db előretöltött fecskendő.
1 db steril kanül

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/512/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékcsoomagolás: Removab 10 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Removab 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Neovii Biotech GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1 db előretöltött fecskendő

Hígítás után kizárólag intraperitoneális alkalmazásra. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő: Removab 10 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Removab 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab
Hígítás után kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Neovii Biotech GmbH

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Papírdoboz: Removab 50 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Removab 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 ml oldat 50 mikrogramm katumaxomabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
1 db előretöltött fecskendő.
1 db steril kanül

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/512/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékcsoomagolás: Removab 50 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE

Removab 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Neovii Biotech GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1 db előretöltött fecskendő

Hígítás után kizárólag intraperitoneális alkalmazásra. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő: Removab 50 mikrogramm

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Removab 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab
Hígítás után kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Neovii Biotech GmbH

**FIGYELMEZETETŐ FELIRAT A LEVÁLASZTHATÓ CÍMKÉRE, AMELYET A
HIGÍTOTT REMOVAB OLDATOS INFÚZIÓT TARTALMAZÓ 50ML-ES FECSKENDŐRE
KELL FELRAGASZTANI**

(A külső doboz része)

Hígított Removab.

Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Removab 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz katumaxomab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Removab és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Removab alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Removabot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Removabot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Removab és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Removab a katumaxomab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy monoklonális antitest. Felismeri a rákos sejtek felszínén megtalálható egyik fehérjét, és immunsejteket toboroz azok elpusztítására.

A Removabot a rák szövődmenyeként kialakuló hasvízkór kezelésére alkalmazzák, ha a szokásos kezelés nem jöhet szóba, vagy a továbbiakban már nem alkalmazható. A rosszindulatú hasvízkór a hasüregben (peritoneális üregben) kialakuló folyadékgyülem, amelyet bizonyos típusú rákos betegségek okoznak.

2. Tudnivalók a Removab alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Removabot:

- ha allergiás a katumaxomabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a murin (patkányból és / vagy egerből származó) fehérjékre

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Removab alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a szakszeméllyel. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önénél:

- lecsapolatlan folyadék van a hasüregben,
- kezei és lábai hidegek, enyhe szédülést tapasztal, vizeletürítési zavara van, szaporább a szívverése, vagy gyengének érzi magát (csökkent vérmennyiség tünetei),
- súlygyarapodást, gyengeséget, légszomjat, vagy folyadékviszatartást észlel (annak tünetei, hogy csökkent a vérben a fehérjék szintje),
- szédül vagy elájul (alacsony vérnyomás tünetei),
- szív- és keringési rendellenességeket észlel,
- vese- vagy májproblémája van,

- valamilyen fertőzésben szenved.

Mielőtt alkalmazni kezdik Önnél a Removabot, a kezelőorvosa ellenőrzi az Ön:

- Testtömeg-indexét (BMI), amely a magasságtól és a testsúlytól függ
- Karnofsky-indexét, amely az általános állapotát jellemzi

A BMI értékének 17 (a hasvíz lecsapolását követően), a Karnofsky-indexnek pedig 60 fölött kell lennie, hogy alkalmazhassák a gyógyszert.

Az infúzió okozta mellékhatások és a hasi fájdalom nagyon gyakoriak voltak (lásd 4. pont). Ön egyéb gyógyszereket fog kapni a Removab által okozott láz, fájdalom vagy gyulladás csökkentésére (lásd 3. pont).

Gyermekek és serdülők

A Removab nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Removab

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha terhes, nem kaphat Removabot, kivéve, ha arra egyértelműen szükség van.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a beadás során bizonyos mellékhatásokat, például szédülést vagy hidegrázást észlel, ne vezessen gépjárművet, és ne használjon gépeket, amíg azok meg nem szűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Removabot?

A Removabot a rák gyógyításában jártas szakorvos felügyelete alatt fogja megkapni. A Removab infúzió beadása után orvosa belátása szerint megfigyelés alatt fogja tartani Önt.

A kezelést megelőzően és annak során egyéb gyógyszereket fog kapni a Removab okozta láz, fájdalom és gyulladás csökkentése érdekében.

A Removabot 4 növekvő dózissal (10, 20, 50 és 150 mikrogramm) intraperitoneális infúzióban fogják beadni Önnél. Az adagok között legalább két infúziómentes naptári napnak kell eltelnie (például: az infúziót a 0., 3., 7. és 10. napon kapja). Az infúzió állandó sebeséggel adandó, a beadás időtartama minimum 3 óra. A teljes kezelési időtartam nem haladhatja meg a 20 napot.

A kezelés teljes időtartamára, az utolsó infúzió utáni napig katétert fognak behelyezni a hasüregébe (intraperitoneálisan).

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Removab leggyakoribb súlyos mellékhatásai az infúzió okozta mellékhatások, illetve a gasztro-intesztinális rendszert (gyomor- és bélrendszert) érintő mellékhatások.

Infúzió okozta mellékhatások

A Removab-infúzió beadása alatt és után 10 beteg közül valószínűleg több mint 1 beteg (nagyon gyakori) fog infúzió okozta mellékhatásokat tapasztalni. A leggyakoribb infúzió okozta mellékhatások a láz, a hidegrázás, a hányinger és a hányás, melyek többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak.

Amennyiben ilyen tünetek lépnek fel, kérjük, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát.

Kezelőorvosa fontolóra veheti a Removab-infúzió sebességének csökkentését, vagy további kezelést ad Önnek a tünetek enyhítése érdekében.

Kialakulhat egy rendkívül szapora szívveréssel, lázzal és légszomjjal járó tünetegyüttes, 100 beteg közül legfeljebb 4 betegnél. Ezek a tünetek többnyire a Removab-infúzió beadását követő 24 órában jelentkeznek, és életveszélyessé válhatnak, de további terápiával jól kezelhetők.

Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mivel ezek a mellékhatások azonnali figyelmet és kezelést igényelnek.

A gyomor- és bélrendszert érintő mellékhatások

A gyomor- és bélrendszert érintő reakciók, például a hasi fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés 10 beteg közül több mint 1 betegnél (nagyon gyakori) fordulnak elő, de többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak, és a további kezelésre jól reagálnak.

Amennyiben ilyen tünetek lépnek fel, kérjük, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát.

Kezelőorvosa fontolóra veheti a Removab-infúzió sebességének csökkentését, vagy további kezelést adhat Önnek a tünetek enyhítése érdekében.

Egyéb súlyos mellékhatások

Nagyon gyakori súlyos mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- Fáradtság

Gyakori súlyos mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság
- Kiszáradás
- A vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység)
- A vér kalcium- és nátriumszintjének csökkenése
- Rendkívül szapora szívverés
- Magas vagy alacsony vérnyomás
- Hasi fájdalom, melyhez székletürítési zavar vagy bélelzáródás társul, székrekedés
- Légszomj
- Folyadékgyülem kialakulása a tüdő körül, ami mellkasi fájdalmat és légszomjat okoz
- Epeutak gyulladása
- Bőrpír, kiütés
- Rendkívül szapora szívverés, láz, légszomj, ájulásérzés vagy kábultság
- A tünetek kombinációja gyulladásos anyagok felszabadulása miatt
- Az általános egészségi állapot romlása, általános rossz közérzet és gyengeség érzése
- Folyadék-visszatartás
- Túlérzékenység

Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- A lábszár hátsó felszínén bőr alatti csomók megjelenése, amelyek kisebbedhetnek vagy hegesen gyógyulhatnak.
- Gyulladás és fájdalom vagy égető, csípő érzés a katéter környékén
- Vérlemezkek számának csökkenése, véralvadási problémák
- Gyomor- vagy bélvérzés, melynek jele a vérhányás, illetve véres vagy fekete széklet ürítése
- Bőrreakció, súlyos allergiás bőrreakció (dermatitisz)
- Görcsrohamok
- Tüdőt érintő problémák, például vérrög a tüdőben
- Alacsony oxigénszint a vérben
- Súlyos veseproblémák

- Extravazáció (a beadott gyógyszer véletlen kiszivárgása az intraperitonealis (hashártyán belüli) katéterrendszerből a környező szövetekbe)

Amennyiben ilyen mellékhatások lépnek fel, kérjük, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát. E mellékhatások némelyike orvosi kezelést igényelhet.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Fájdalom
- Emelkedett vagy csökkent fehérvérsejtszám,
- A vérben lévő kálium szintjének csökkenése
- A vérben található fehérvérjék szintjének csökkenése
- A vér epefesték- (bilirubin-) szintjének emelkedése
- Forgó jellegű szédülés
- Emésztési zavar, gyomorproblémák, gyomorégés, puffadásérzés, bélgázképződés, szájszárazság
- Influenzaszerű tünetek
- Szédülés vagy fejfájás
- Mellkasi fájdalom
- Fokozott izzadás
- Fertőzések
- A vizeletben található fehérvérjék szintjének növekedése
- Hátfájás, izom- és ízületi fájdalmak
- Szorongás-érzés és alvási nehézségek
- Viszkető kiütés vagy csalánkiütés
- Bőrpír a katéter környékén
- Arcpír
- Köhögés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Removabot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Removab

- A készítmény hatóanyaga a katumaxomab (0,1 ml-ben 10 mikrogramm, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg).
- Egyéb összetevők a nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Removab külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Removab átlátszó, színtelen koncentrátum oldatos infúzióhoz gyógyszerformában van forgalomban, kanüllel ellátott előretöltött fecskendőben. Kiszereles: 1 db.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ hónap}.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Removab hígításával és beadásával kapcsolatos információk a 10 és az 50 mikrogrammos Removab minden csomagolásában megtalálható Alkalmazási előírás 6.6 pontjában találhatók.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Removab 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz katumaxomab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Removab és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Removab alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Removabot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Removabot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Removab és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Removab a katumaxomab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely egy monoklonális antitest. Felismeri a rákos sejtek felszínén megtalálható egyik fehérjét, és immunsejteket toboroz azok elpusztítására.

A Removabot a rák szövődmenyeként kialakuló hasvízkór kezelésére alkalmazzák, ha a szokásos kezelés nem jöhet szóba, vagy a továbbiakban már nem alkalmazható. A rosszindulatú hasvízkór a hasüregben (peritoneális üregben) kialakuló folyadékgyülem, amelyet bizonyos típusú rákos betegségek okoznak.

2. Tudnivalók a Removab alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Removabot:

- ha allergiás a katumaxomabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a murin (patkányból és / vagy egérből származó) fehérjékre

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Removab alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a szakszeméllyel. Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél:

- lecsapolatlan folyadék van a hasüregben,
- kezei és lábai hidegek, enyhe szédülést tapasztal, vizeletürítési zavara van, szaporább a szívverése, vagy gyengének érzi magát (csökkent vérmennyiség tünetei),
- súlygyarapodást, gyengeséget, légszomjat, vagy folyadékviisszatartást észlel (annak tünetei, hogy csökkent a vérben a fehérjék szintje),
- szédül vagy elájul (alacsony vérnyomás tünetei),
- szív- és keringési rendellenességeket észlel,
- vese- vagy májproblémája van,

- valamilyen fertőzésben szenved.

Mielőtt alkalmazni kezdik Önnél a Removabot, a kezelőorvosa ellenőrzi az Ön:

- Testtömeg-indexét (BMI), amely a magasságtól és a testsúlytól függ
- Karnofsky-indexét, amely az általános állapotát jellemzi

A BMI értékének 17 (a hasvíz lecsapolását követően), a Karnofsky-indexnek pedig 60 fölött kell lennie, hogy alkalmazhassák a gyógyszert.

Az infúzió okozta mellékhatások és a hasi fájdalom nagyon gyakoriak voltak (lásd 4. pont). Ön egyéb gyógyszereket fog kapni a Removab által okozott láz, fájdalom vagy gyulladás csökkentésére (lásd 3. pont).

Gyermekek és serdülők

A Removab nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Removab

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha terhes, nem kaphat Removabot, kivéve, ha arra egyértelműen szükség van.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a beadás során bizonyos mellékhatásokat, például szédülést vagy hidegrázást észlel, ne vezessen gépjárművet, és ne használjon gépeket, amíg azok meg nem szűnnek.

3. Hogyan kell alkalmazni a Removabot?

A Removabot a rák gyógyításában jártas szakorvos felügyelete alatt fogja megkapni. A Removab infúzió beadása után orvosa belátása szerint megfigyelés alatt fogja tartani Önt.

A kezelést megelőzően és annak során egyéb gyógyszereket fog kapni a Removab okozta láz, fájdalom és gyulladás csökkentése érdekében.

A Removabot 4 növekvő dózissal (10, 20, 50 és 150 mikrogramm) intraperitoneális infúzióban fogják beadni Önnél. Az adagok között legalább két infúziómentes naptári napnak kell eltelnie (például: az infúziót a 0., 3., 7. és 10. napon kapja). Az infúzió állandó sebeséggel adandó, a beadás időtartama minimum 3 óra. A teljes kezelési időtartam nem haladhatja meg a 20 napot.

A kezelés teljes időtartamára, az utolsó infúzió utáni napig katétert fognak behelyezni a hasüregébe (intraperitoneálisan).

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Removab leggyakoribb súlyos mellékhatásai az infúzió okozta mellékhatások, illetve a gasztro-intesztinális rendszert (gyomor- és bélrendszert) érintő mellékhatások.

Infúzió okozta mellékhatások

A Removab-infúzió beadása alatt és után 10 beteg közül valószínűleg több mint 1 beteg (nagyon gyakori) fog infúzió okozta mellékhatásokat tapasztalni. A leggyakoribb infúzió okozta mellékhatások a láz, a hidegrázás, a hányinger és a hányás, melyek többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak.

Amennyiben ilyen tünetek lépnek fel, kérjük, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát.

Kezelőorvosa fontolóra veheti a Removab-infúzió sebességének csökkentését, vagy további kezelést ad Önnek a tünetek enyhítése érdekében.

Kialakulhat egy rendkívül szapora szívveréssel, lázzal és légszomjjal járó tünetegyüttes, 100 beteg közül legfeljebb 4 betegnél. Ezek a tünetek többnyire a Removab-infúzió beadását követő 24 órában jelentkeznek, és életveszélyessé válhatnak, de további terápiával jól kezelhetők.

Amennyiben ilyen tünetek jelentkeznek, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mivel ezek a mellékhatások azonnali figyelmet és kezelést igényelnek.

A gyomor- és bélrendszert érintő mellékhatások

A gyomor- és bélrendszert érintő reakciók, például a hasi fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés 10 beteg közül több mint 1 betegnél (nagyon gyakori) fordulnak elő, de többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak, és a további kezelésre jól reagálnak.

Amennyiben ilyen tünetek lépnek fel, kérjük, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát.

Kezelőorvosa fontolóra veheti a Removab-infúzió sebességének csökkentését, vagy további kezelést adhat Önnek a tünetek enyhítése érdekében.

Egyéb súlyos mellékhatások

Nagyon gyakori súlyos mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- Fáradtság

Gyakori súlyos mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság
- Kiszáradás
- A vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység)
- A vér kalcium- és nátriumszintjének csökkenése
- Rendkívül szapora szívverés
- Magas vagy alacsony vérnyomás
- Hasi fájdalom, melyhez székletürítési zavar vagy bélelzáródás társul, székrekedés
- Légszomj
- Folyadékgyülem kialakulása a tüdő körül, ami mellkasi fájdalmat és légszomjat okoz
- Epeutak gyulladása
- Bőrpír, kiütés
- Rendkívül szapora szívverés, láz, légszomj, ájulásérzés vagy kábultság
- A tünetek kombinációja gyulladásos anyagok felszabadulása miatt
- Az általános egészségi állapot romlása, általános rossz közérzet és gyengeség érzése
- Folyadék-visszatartás
- Túlérzékenység

Nem gyakori súlyos mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- A lábszár hátsó felszínén bőr alatti csomók megjelenése, amelyek kisebbedhetnek vagy hegesen gyógyulhatnak.
- Gyulladás és fájdalom vagy égető, csípő érzés a katéter környékén
- Vérlemezék számának csökkenése, véralvadási problémák
- Gyomor- vagy bélvérzés, melynek jele a vérhányás, illetve véres vagy fekete széklet ürítése
- Bőrreakció, súlyos allergiás bőrreakció (dermatitisz)
- Görcsrohamok
- Tüdőt érintő problémák, például vérrög a tüdőben
- Alacsony oxigénszint a vérben
- Súlyos veseproblémák

- Extravazáció (a beadott gyógyszer véletlen kiszivárgása az intraperitonealis (hashártyán belüli) katéterrendszerből a környező szövetekbe)

Amennyiben ilyen mellékhatások lépnek fel, kérjük, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát. E mellékhatások némelyike orvosi kezelést igényelhet.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Fájdalom
- Emelkedett vagy csökkent fehérvérsejtszám,
- A vérben lévő kálium szintjének csökkenése
- A vérben található fehérvérjék szintjének csökkenése
- A vér epefesték- (bilirubin-) szintjének emelkedése
- Forgó jellegű szédülés
- Emésztési zavar, gyomorproblémák, gyomorégés, puffadásérzés, bélgázképződés, szájszárazság
- Influenzaszerű tünetek
- Szédülés vagy fejfájás
- Mellkasi fájdalom
- Fokozott izzadás
- Fertőzések
- A vizeletben található fehérvérjék szintjének növekedése
- Hátfájás, izom- és ízületi fájdalmak
- Szorongás-érzés és alvási nehézségek
- Viszkető kiütés vagy csalánkiütés
- Bőrpír a katéter környékén
- Arcpír
- Köhögés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Removabot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Removab

- A készítmény hatóanyaga a katumaxomab (0,5 ml-ben 50 mikrogramm, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg).
- Egyéb összetevők a nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Milyen a Removab külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Removab átlátszó, színtelen koncentrátum oldatos infúzióhoz gyógyszerformában van forgalomban, kanüllel ellátott előretöltött fecskendőben. Kiszereles: 1 db.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ hónap}.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Removab hígításával és beadásával kapcsolatos információk a 10 és az 50 mikrogrammos Removab minden csomagolásában megtalálható Alkalmazási előírás 6.6 pontjában találhatók.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

IV. MELLÉKLET

EGY TOVÁBBI MEGÚJÍTÁS INDOKAI

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- **Egy további megújítás indokai**

Az első forgalomba hozatali engedély kiadása óta ismertté vált új adatok alapján a CHMP úgy véli, hogy a Removab előny-kockázat egyensúlya továbbra is pozitív, ugyanakkor úgy ítéli meg, hogy a gyógyszer biztonságossági profilját szorosan ellenőrizni kell a következő okok miatt:

- A ritka nemkívánatos hatásokat illető ismeretek bizonytalan jellege, mivel a Removabbal kezelt betegek alacsony száma miatt a biztonságossági adatbázis terjedelme még mindig nagyon korlátozott.

Ezért a Removab biztonságossági profilja alapján, amely szükségessé teszi az éves PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtását, a CHMP megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles 5 év múlva egy további megújítási kérelmet benyújtani.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt