

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Removab 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov katumaksomaba* v 0,1 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

*monoklonsko protitelo hibrida podgane-miši IgG2, proizvedeno v celični liniji hibrid-hibridoma podgane-miši

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Removab je indicirano za intraperitonealno zdravljenje malignega ascitesa pri odraslih s karcinomi, pozitivnimi na EpCAM, kjer standardne terapije ni ali ni več smiselna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Removab se mora aplicirati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo antineoplastičnih zdravil.

Odmerjanje

Pred intraperitonealnim infundiranjem se priporoča premedikacija z analgetiki/antipiretiki/nesteroidnimi antiflogistiki (glejte poglavje 4.4).

Režim odmerjanja zdravila Removab sestavljajo naslednje štiri intraperitonealne infuzije:

1. odmerek 10 mikrogramov na dan 0
2. odmerek 20 mikrogramov na dan 3
3. odmerek 50 mikrogramov na dan 7
4. odmerek 150 mikrogramov na dan 10

Zdravilo Removab se daje kot intraperitonealna infuzija s stalno hitrostjo s trajanjem infuzije vsaj 3 ure. V kliničnih študijah so preučevali 3 in 6-urno trajanje infuzij. Za prvega od štirih odmerkov se lahko odločite za 6-urno infundiranje, odvisno od bolnikovega zdravstvenega stanja.

Med dnevi infundiranja mora preteči interval vsaj dveh koledarskih dni brez infundiranja. Interval med dnevi infundiranja se lahko zaradi pomembnih neželenih učinkov podaljša. Skupno obdobje zdravljenja naj ne traja več kot 20 dni.

Nadziranje

Priporoča se ustrezno nadziranje bolnika po infundiranju zdravila Removab. V osrednji študiji so bolnike nadzirali 24 ur po vsakem infundiranju.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, ki presega zmerno, in/ali pri katerih je vsaj 70 % jeter metastaziranih in/ali s trombozo/obstrukcijo vene porte, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, ki presega blago, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Removab ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za odobreno indikacijo.

Način uporabe

Zdravilo Removab se mora dajati **le kot intraperitonealna infuzija**.

Zdravila Removab se **ne sme** dati v obliki intraperitonealnega bolusnega odmerka ali na kak drugačen način.

Za informacije o perfuzijskem sistemu, ki ga je treba uporabiti, glejte poglavje 4.4.

Previdnostni ukrepi potrebni pred dajanjem zdravila

Pred dajanjem se zdravilo Removab koncentrat za raztopino za infundiranje razredči v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Razredčena raztopina se nato uporabi intraperitonealno z enakomerno hitrostjo infundiranja in s pomočjo ustreznega sistema črpalke.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za beljakovine glodavcev (podgan in/ali miši).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Removab se **ne sme** uporabljati kot bolusni odmerek ali na kakršen koli drugačen način kot intraperitonealno.

Simptomi, povezani s sproščanjem citokina

Ker povzroči vezava katumaksomaba na imunske celice in celice tumorja sproščanje vnetnih in citotoksičnih citokinov, so med in po uporabi zdravila Removab zelo pogosto poročali o kliničnih simptomih, povezanih s sproščanjem citokina, kot so zvišana telesna temperatura, navzea, bruhanje in mrzlice (glejte poglavje 4.8). Pogosto so opazili dispnejo, hipotenzijo ali hipertenzijo. V kliničnih študijah pri bolniki z malignim ascitesom so bolnikom pred uvedbo infundiranja zdravila Removab rutinsko intravensko dali 1.000 mg paracetamola proti bolečini in za nadzor pireksije. Kljub taki premedikaciji so bolniki doživeli zgoraj opisane neželene učinke z intenzivnostjo do 3. stopnje po Terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega instituta za raka ZDA (US National Cancer Institute), različica 3.0. Priporoča se druga ali dodatna standardna premedikacija z analgetiki/antipiretiki/nesteroidnimi antiflogistiki.

Tudi sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome), ki se lahko pogosto razvije zaradi mehanizma delovanja katumaksomaba, se običajno razvije v 24 urah po infundiranju zdravila Removab s simptomi zvišane telesne temperature, tahikardije, tahipneje in levkocitoze (glejte poglavje 4.8). Za omejitev tveganja je ustrezna standardna terapija ali premedikacija, npr. z analgetiki/antipiretiki/nesteroidnimi antiflogistiki.

Bolečine v trebuhu

Bolečina v trebuhu je neželeni učinek, o katerem so pogosto poročali. Ta prehodni učinek je delno posledica intraperitonealnega načina uporabe.

Status telesne zmogljivosti in indeks telesne mase

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Removab je potrebno oceniti status telesne zmogljivosti, izražen kot indeks telesne mase (BMI - Body Mass Index) (oceni se po drenaži ascitesa) in > 17 indeks po Karnofskem > 60.

Akutne okužbe

V prisotnosti dejavnikov, ki vplivajo na imunski sistem, še zlasti akutnih okužb, se uporaba zdravila Removab ne priporoča.

Drenaža ascitesa

Predpogoj za zdravljenje z zdravilom Removab je ustrezna zdravstvena oskrba drenaže ascitesa, da se zagotovi stabilno delovanje obtočil in ledvic. Vključevati mora vsaj drenažo ascitesa, dokler ne preneha spontano teči ali do ublažitve simptomov, in podporno nadomestitveno terapijo s kristaloidi in/ali koloidi, če je ustrezno.

Bolniki s hemodinamsko insuficienco, edemom ali hipoproteinemijo

Pred vsakim infundiranjem zdravila Removab je treba oceniti volumen krvi, beljakovine v krvi, krvni tlak, pulz in delovanje ledvic. **Pred vsakim infundiranjem zdravila Removab je treba odpraviti stanja kot so hipovolemija, hipoproteinemija, hipotenzija, cirkulatorna dekompenzacija in okvara delovanja ledvic.**

Okvara delovanja jeter ali tromboza/obstrukcija vene porte

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, ki presega zmerno, in/ali pri katerih je vsaj 70 % jeter metastaziranih in/ali s trombozo/obstrukcijo vene porte, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji.

Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, ki presega blago, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi katumaksomaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Removab ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se katumaksomab/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Removab, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih katumaksomaba na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Removab ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnikom, ki imajo z infundiranjem povezane simptome, je treba odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so izpeljani iz integrirane analize varnosti, ki je vključevala 12 kliničnih študij. 728 bolnikov je prejelo katumaksomab intraperitonealno, 293 bolnikov v obliki 6-urne in 435 bolnikov v obliki 3-urne infuzije.

Za splošni varnostni profil zdravila Removab so značilni simptomi in gastrointestinalna reakcije, povezani s sproščanjem citokina.

Reakcije, povezane s sproščanjem citokina: sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome), potencialno življenje ogrožajoča kombinacija tahikardije, zvišane telesne temperature in/ali dispneje, se lahko razvije v roku 24 ur od infundiranja katumaksomaba in izzveni s simptomatskim zdravljenjem. Zelo pogosto poročajo o drugih reakcijah, povezanih s sproščanjem citokina, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlice, navzea in bruhanje, z intenzivnostjo 1. in 2. stopnje po Terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events US National Cancer Institute, različica 4.0). Ti simptomi odražajo mehanizem delovanja katumaksomaba in so v glavnem povsem reverzibilni. Gastrointestinalne reakcije, kot so bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje in driska so zelo pogoste in se običajno pojavijo s 1. ali 2. stopnjo po CTCAE, pri čemer so opazili tudi reakcije višje stopnje, in se odzivajo na ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Varnostni profil katumaksomaba je po naravi, pogostosti in resnosti pri 3-urnem infundiranju primerljivi s 6-urnim. Opazili so povečano pogostost nekaterih neželenih učinkov pri 3-urnem dajanju, vključno z mrzlicami in hipotenzijo (stopnje 1 / 2), drisko (vseh stopenj) in utrujenostjo (stopnje 1 / 2).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V Preglednici 1 so neželeni učinki nasteti po organskih sistemih. Skupine pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s katumaksomabom

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Pogosti</i>	Okužba
<i>Občasni</i>	Indurirani eritem*, okužbe, povezane s pripomočkom*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Pogosti</i>	Anemija*, limfopenija, levkocitoza, nevtrofilija
<i>Občasni</i>	Trombocitopenija*, koagulopatija*
Bolezni imunskega sistema	
<i>Pogosti</i>	Sindrom sproščanja citokina*, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Pogosti</i>	Zmanjšanje apetita* / anoreksija, dehidracija*, hipokaliemija, hipoalbuminemija, hiponatriemija*, hipokalcemija*, hipoproteinemija
Psihiatrične motnje	
<i>Pogosti</i>	Anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja	
<i>Pogosti</i>	Glavobol, omotičnost.
<i>Občasni</i>	Konvulzije*.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Pogosti</i>	Vrtoglavica
Srčne bolezni	
<i>Pogosti</i>	Tahikardija*, vklj. s sinusno tahikardijo
Žilne bolezni	
<i>Pogosti</i>	Hipotenzija*, hipertenzija*, obilnavanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Pogosti</i>	Dispneja*, plevralna efuzija*, kašelj
<i>Občasni</i>	Pljučni embolizem*, hipoksija*
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	Bolečine v trebuhu*, navzea*, bruhanje*, driska*
<i>Pogosti</i>	Zaprtje*, dispepsija, trebušna distenzija, subileus*, flatulenca, želodčne motnje, ileus*, gastroezofagealna refluksna bolezen, suha usta
<i>Občasni</i>	Gastrointestinalne krvavitve*, obstrukcija črevesja*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Pogosti</i>	Holangitis*, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
<i>Pogosti</i>	Izpuščaj*, eritem*, hiperhidroza, pruritus
<i>Občasni</i>	Kožne reakcije*, alergijski dermatitis*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Pogosti</i>	Bolečine hrbta, mialgija, artralgijska
Bolezni sečil	
<i>Pogosti</i>	Proteinurija
<i>Občasni</i>	Akutna ledvična odpoved*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	Pireksija*, utrujenost*, mrzlice*
<i>Pogosti</i>	Bolečine, astenija*, sindrom sistemskega vnetnega odziva*, edem, vključno s perifernim edemom*, splošno poslabšanje fizičnega zdravja*, bolečine v prsih, gripi podobna bolezen, slabo počutje*, eritem na mestu katetra
<i>Občasni</i>	Ekstravazacija*, vnetje mesta aplikacije*

* o njih poročajo tudi kot o resnih neželenih učinkih
podčrtano: glejte poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“

Opis izbranih neželenih učinkov

Veljajo v nadaljevanju opredeljeni kriteriji CTCAE Nacionalnega inštituta za raka ZDA (US National Cancer Institute) (različica 4):

1. stopnje po CTCAE = blago, 2. stopnje po CTCAE = zmerno, 3. stopnje po CTCAE = resno, 4. stopnje po CTCAE = življenjsko nevarno.

Simptomi večje intenzitete, povezani s sproščanje citokina

Pri 5,1 % bolnikov je pireksija dosegla intenzivnost 3. stopnje po CTCAE, prav tako kot pri sindromu sproščanja citokina (1,0 %), mrzlici (0,8 %), navzei (3,4 %), bruhanju (4,4 %), dispneji (1,6 %) in hipotenziji/hipertenziji (2,1 % / 0,8 %). Pri enem bolniku (0,1 %) so poročali o dispneji in pri 3 bolnikih (0,4 %) so poročali o hipotenziji 4. stopnje po CTCAE. Simptome bolečin in pireksije je mogoče omiliti ali preprečiti s premedikacijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS)

Pri 3,8 % bolnikov so v 24 urah po infundiranju katmaksomaba opazili simptome SIRS. Pri treh bolnikih (0,4 %) so opazili CTCAE 4. stopnje. Reakcije so s simptomatskim zdravljenjem izzvenele.

Bolečine v trebuhu

Pri 43,7 % bolnikov so poročali o bolečinah v trebuhu kot o neželenem učinku, ki so dosegle 3. stopnjo pri 8,2 % bolnikov, vendar so s simptomatskim zdravljenjem izzvenele.

Jetrni encimi

Po uporabi zdravila Removab so pogosto opažali prehodno zvišanje jetrnih encimov. Na splošno spremembe laboratorijskih parametrov niso bile klinično pomembne in so se po koncu zdravljenja večinoma vrstile na izhodiščno vrednost.

Samo v primeru klinično pomembnega ali dlje časa trajajočega zvišanja je treba razmisliti o nadaljnji diagnostiki ali zdravljenju.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Bolniki, ki so prejeli odmerek katumaksomaba, ki je bil višji od priporočenega, so imeli hujše neželene učinke (3. stopnje).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC09

Mehanizem delovanja

Katumaksomab je trifunkcionalno monoklonsko protitelo hibrida podgane-miši, specifično usmerjeno proti adhezijski molekuli epitelijske celice (EpCAM) in antigenu CD3.

Antigen EpCAM je pri večini karcinomov preveč izražen (Preglednica 2). CD3 je izražen na zrelih T-celicah kot sestavni del receptorja T-celice. Tretja površina funkcionalne vezave na območju Fc katumaksomaba omogoča medsebojno delovanje z dodatnimi imunskimi celicami prek receptorjev Fcγ.

Zaradi katumaksomabove sposobnosti vezave se celice tumorja, T-celice in dodatne imunske celice zelo približajo. Zato se sproži usklajena imunska reakcija proti celicam tumorja, ki zajema različne mehanizme delovanja kot so aktiviranje T-celic, od protiteles odvisna celična citotoksičnost (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* - ADCC), komplemента odvisno citotoksičnost (*complement-dependent cytotoxicity* - CDC) in fagocitoza. Posledica je uničenje celic tumorja.

Preglednica 2 Izraženost EpCAM pri večini pomembnih vrst raka, ki povzročajo ascites

Vrste raka	Podatki iz literature		Retrospektivni podatki iz študije IP-CAT-AC-03
	Odstotek tumorjev z izraženim EpCAM	Odstotek efuzij, pozitivnih na EpCAM	Odstotek efuzij, pozitivnih na EpCAM
Rak jajčnikov	90-92	79-100	98
Rak želodca	96	75-100	100
Rak debelega črevesa	100	87-100	100
Rak trebušne slinavke	98	83-100	80
Rak dojke	45*-81	71-100	86
Rak maternične sluznice	94	100	100

*= lobularni rak dojke

Farmakodinamični učinki

Delovanje katumaksomaba proti tumorjem je bilo dokazano *in vitro* in *in vivo*. Učinkovito smrt celic tumorja *in vitro*, ki jo posreduje katumaksomab, so opazili pri tarčnih celicah z malo in zelo izraženim antigenom EpCAM, neodvisno od primarne vrste tumorja. *In vivo* dejavnost katumaksomaba proti tumorjem je bila potrjena na imunološko okrnjenem mišjem modelu raka jajčnikov, pri katerem je razvoj tumorja upočasnilo intraperitonealno zdravljenje s katumaksomabom in humanimi mononuklearnimi celicami periferne krvi.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost katumaksomaba so dokazali v dveh kliničnih študijah faze III. V tej klinični študiji niso bili vključeni bolniki, ki niso kavkaškega porekla.

IP-REM-AC-01

Ključno, dvokrako, randomizirano, odprto klinično preskušanje faze II/III z 258 bolniki s simptomatičnim malignim ascitesom zaradi karcinoma, pozitivnega na EpCAM, od katerih jih je bilo 170 naključno razvrščeno za zdravljenje s katumaksomabom v randomiziranem delu študije. V tej študiji so primerjali paracentezo in katumaksomab s samo paracentezo (kontrolna skupina).

Katumaksomab so dajali bolnikom, za katere standardne terapije ni bilo na voljo ali več ni bila smiselna, in katerih status telesne zmogljivosti izražen po Karnofskem je bil vsaj 60. Katumaksomab so dajali kot štiri intraperitonealne infuzije z zvišanjem odmerkov z 10 mikrogrami na dan 0, 20 mikrogrami na dan 3, 50 mikrogrami na dan 7 in 150 mikrogrami na dan 10 (glejte poglavje 4.2). V osrednji študiji IP-REM-AC-01 je bilo 98,1 % bolnikov hospitaliziranih za mediano 11 dni.

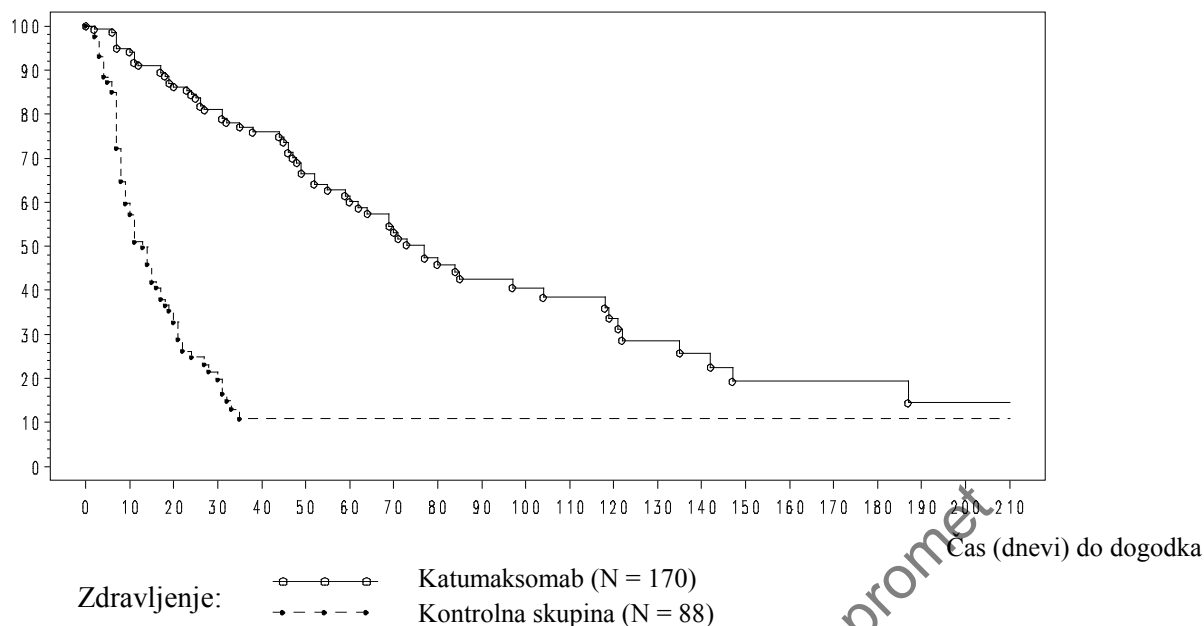
V tej študiji je bila končna točka primarna učinkovitost preživetja brez punktiranja, ki je sestavljena končna točka, opredeljena kot čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa ali smrti, kar je prej. Rezultati preživetja brez punktiranja in čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa v smislu median in razmerij tveganja so predstavljeni v Preglednici 3. Ocena po Kaplan Meierju za čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa so predstavljene v Sliki 1.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti (preživetje brez punktiranja in čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa) študije IP-REM-AC-01

Spremenljivka	Paracenteza + katumaksomab (N = 170)	Paracenteza (kont. skupina) (N = 88)
Preživetje brez punktiranja		
Mediano preživetje brez punktiranja (dni)	44	11
95 % IZ za mediano (dni)	[31; 49]	[9; 16]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Razmerje tveganja (RT)	0,310	
95 % IZ za RT	[0,228; 0,423]	
Čas od prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa		
Mediani čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa (dni)	77	13
95 % IZ za mediano (dni)	[62; 104]	[9; 17]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Razmerje tveganja (RT)	0,169	
95 % IZ za RT	[0,114; 0,251]	

Slika 1 Ocena po Kaplan-Meierju za čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa v študiji IP-REM-AC-01

Ocenjena verjetnost biti brez punkcije (%)



N: število bolnikov v zdravljeni skupini.

Učinkovitost zdravljenja s paracentezo in katumaksomabom pri bolnikih z malignim ascitesom zaradi karcinomov, pozitivnih na EpCAM, je bila statistično značilno boljša od zdravljenja samo s paracentezo v smislu preživetja brez punktiranja in časa do potrebe za terapevtskim punktiranjem ascitesa.

Po zaključku študije so bolnike spremljali do konca njihovega življenja, da bi ocenili celokupno preživetje (Preglednica 4).

Preglednica 4 Celokupno preživetje študije IP-REM-AC-01 v fazi po študiji

	Paracenteza + katumaksomab (N = 170)	Paracenteza (kont. skupina) (N = 88)
Razmerje tveganja (RT)	0,798	
95 % IZ za RT	[0,606; 1,051]	
6-mesečna stopnja preživetja	27,5 %	17,1 %
1-letna stopnja preživetja	11,4 %	2,6 %
Mediano celokupno preživetje (dni)	72	71
95 % IZ za mediano (dni)	[61; 98]	[54; 89]
Vrednost p (test log-rank)	0,1064	

Skupaj je prešlo na aktivno zdravljenje s katumaksomabom 45 od 88 (51 %) bolnikov iz kontrolne skupine.

IP-CAT-AC-03

V tej potrditveni, dvokraki, randomizirani, odprti študiji faze IIb z 219 bolniki z epitelnim rakom s simptomatičnim malignim ascitesom, ki so potrebovali terapevtsko punktiranje ascitesa, so raziskovali zdravljenje s premedikacijo s katumaksomabom in 25 mg prednizolona v primerjavi s samim katumaksomabom. Katumaksomab so dajali v obliki štirih 3-urnih i.p. infundiranj s stalno hitrostjo v odmerkih z 10 mikrogrami na dan 0, 20 mikrogrami na dan 3, 50 mikrogrami na dan 7 in 150 mikrogrami na dan 10 v obeh skupinah.

Skupina bolnikov je bila primerljiva s tisto v ključni študiji.

Da bi ocenili vpliv premedikacije s prednizolonom na varnost in učinkovitost, so raziskali primarni opazovani dogodek varnosti „sestavljena ocena varnosti“ in primarni opazovani dogodek učinkovitosti „preživetje brez punktiranja“.

Sestavljena ocena varnosti je ovrednotila pogostnost in resnost glavnih znanih neželenih učinkov pireksije, navzee, bruhanja in bolečin v trebuhu v obeh skupinah zdravljenja. Uporaba prednizolona kot premedikacije ni povzročila zmanjšanja teh neželenih učinkov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti, preživetje brez punktiranja, je bil sestavljeni opazovani dogodek, opredeljen kot čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa ali smrti, kar koli je nastopilo prej (identično s ključno študijo).

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti (preživetje brez punktiranja in čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa) študije IP-CAT-AC-03

Spremenljivka	Katumaksomab + prednizolon (N = 111)	Katumaksomab (N = 108)	Obe skupini bolnikov (N = 219)
Preživetje brez punktiranja			
Mediano preživetje brez punktiranja (dni)	30	37	35
95 % IZ za mediano (dni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	0,402		
Razmerje tveganja (RT) (katumaksomab v primerjavi s katumaksomabom + prednizolonom)	1,130		
95 % IZ za RT	[0.845; 1.511]		
Čas od prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa			
Mediani čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa (dni)	78	102	97
95 % IZ za mediano (dni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	0,599		
Razmerje tveganja (RT) (katumaksomab v primerjavi s katumaksomabom + prednizolonom)	0,901		
95 % IZ za RT	[0.608; 1.335]		

Kot sekundarni opazovani dogodek so ocenili celokupno preživetje (Preglednica 6).

Preglednica 6 Celokupno preživetje študije IP-CAT-AC-03 v fazi po študiji

	Katumaksomab + prednizolon (N = 111)	Katumaksomab (N = 108)	Obe skupini bolnikov (N = 219)
Mediano celokupno preživetje (dni)	124	86	103
95 % IZ za mediano (dni)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	0,186		
Razmerje tveganja (RT) (katumaksomab v primerjavi s katumaksomabom + prednizolonom)	1,221		
95 % IZ za RT	[0,907; 1,645]		

Imunogenost

Indukcija humanih protiteles proti glodavcem (podganam in/ali mišim) (HAMA/HARA) je učinek, lasten mišjim monoklonskim protitelesom. Razpoložljivi podatki o katumaksomabu, pridobljeni iz osrednje študije, kažejo, da je bilo le 5,6 % bolnikov (7/124 bolnikov) pozitivnih na HAMA pred 4. infundiranjem. HAMA so bili prisotni pri 94 % bolnikov en mesec po zadnjem infundiranju katumaksomaba. Preobčutljivostnih reakcij niso opazili.

Pri bolnikih, pri katerih so se razvila protitelesa HAMA 8 dni po zdravljenju s katumaksomabom, je bil klinični izid boljši v smislu meritev preživetja brez punktiranja, časa do naslednjega punktiranja in celokupnega preživetja, v primerjavi z bolniki, negativnimi na protitelesa HAMA.

V študiji izvedljivosti, kjer so ocenjevali drugi krog i.p. infundiranj, sestavljenem iz odmerkov z 10, 20, 50 in 150 mikrogrami katumaksomaba pri 8 bolnikih z malignim ascitesom zaradi karcinoma, (IP-CAT-AC-04), je bila adenozin deaminaza (ADA) pri presejalnem testiranju zaznavna v vseh razpoložljivih vzorcih ascitesa in plazme. Bolniki so ostali pozitivni za ADA med fazo zdravljenja in sledenjem. Kljub že obstoječim vrednostim ADA so vsi bolniki prejeli vse 4 infuzije katumaksomaba. Mediani čas preživetja brez punktiranja je bil 47,5 dni, mediani čas do prvega terapevtskega punktiranja 60,0 dni in mediani celokupni čas preživetja 406,5 dni. Vsi bolniki so imeli simptome, povezane z načinom delovanja katumaksomaba, z varnostnim profilom po naravi primerljivim s prvim krogom i.p. zdravljenja. Preobčutljivostnih reakcij niso opazili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri 13 bolnikih s simptomatičnim malignim ascitesom zaradi karcinoma, pozitivnega na EpCAM, so raziskali farmakokinetiko katumaksomaba med štirimi intraperitonealnimi infuzijami s po 10, 20, 50 in 150 mikrogrami katumaksomaba in po njih.

Med osebami so opazili veliko spremenljivost. Geometrično povprečje C_{max} v plazmi je bilo približno 0,5 ng/ml (razpon 0 do 2,3) in geometrično povprečje AUC v plazmi je bilo približno 1,7 dan*ng/ml (razpon < LLOQ (spodnja meja kvantifikacije) do 13,5). Geometrično povprečje navidezne končne razpolovne dobe iz plazme ($t_{1/2}$) je bilo približno 2,5 dni (razpon od 0,7 do 17 dni).

Katumaksomab je bil zaznaven v ascitesu in v plazmi. Koncentracije so se pri večini bolnikov s številom infuzij in uporabljenih odmerkom zvišale. Po doseženi največji vrednosti po vsakem odmerjanju so začele koncentracije v plazmi padati.

Posebne skupine bolnikov

Študij niso izvajali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje katumaksomaba na živalskih modelih ni povzročilo znakov abnormalne ali z zdravilom povezane akutne toksičnosti ali znakov lokalnega neprenašanja na mestu injiciranja/infundiranja. Vendar pa je vrednost teh rezultatov omejena zaradi visoke specifičnosti katumaksomaba glede na vrsto.

Študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po razredčitvi

Pripravljena raztopina za infundiranje je fizično in kemično stabilna 48 ur na 2 do 8 °C in 24 ur na temperaturi pod 25 °C. Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če raztopine ne uporabimo takoj, je za čas hranjenja in za stanje pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer čas hranjenja običajno ni več kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje izvajalo pod nadziranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo vrste I, silikonizirano) zamašek (bromobutilna guma) in sistem za zapiranje luer lock (silikoniziran polipropilen in polikarbonat) s pokrovom za konico (stiren-butadienska guma) s kanilo; velikost pakiranja po 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Potrebni pripomočki in oprema

Za redčenje in uporabo zdravila Removab je treba uporabiti naslednje dele, saj je zdravilo Removab združljivo le s:

- 50 ml polipropilenskimi brizgami
- polietilenskimi perfuzijskimi cevkami z notranjim premerom 1 mm in dolžino 150 cm
- polikarbonatnimi infuzijskimi ventili/Y-spoji
- katetri iz poliuretana s silikonsko oblogo ali brez

Potrebno je tudi naslednje:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
- natančna perfuzijska črpalka

Navodila za redčenje pred uporabo

Zdravilo Removab mora pripraviti zdravstveni delavec z ustrezno aseptično tehniko.

Zunanja površina napolnjene injekcijske brizge ni sterilna.

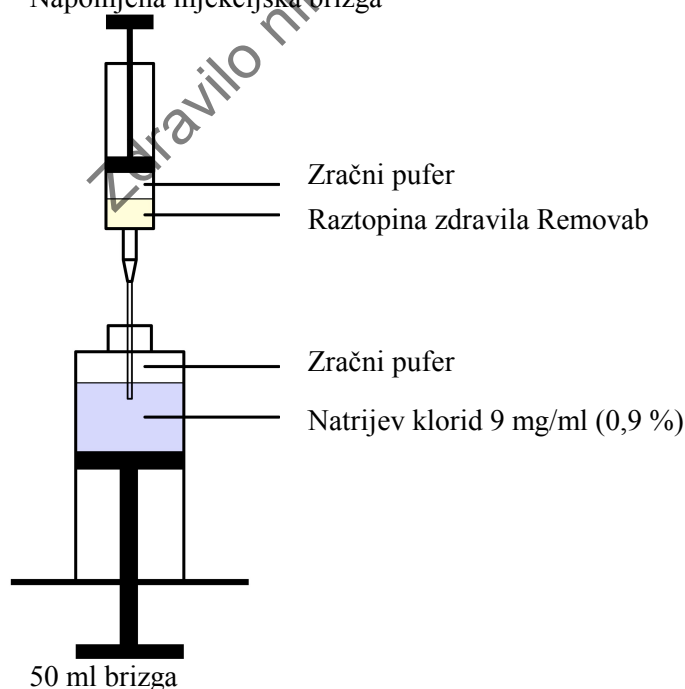
- Glede na odmere izvlecite ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v 50 ml brizgo (Preglednica 7).
- 50 ml brizga vključuje vsaj dodatne 3 ml zračnega pufra.
- Odstranite pokrov konice z injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom Removab, tako da gleda konica brizge navzgor.
- Priloženo kanilo natakните na injekcijsko brizgo, napolnjeno z zdravilom Removab. Za vsako brizgo se uporabi nova kanila.
- Vstavite kanilo napolnjene injekcijske brizge skozi odprtino 50 ml brizge tako, da se kanila potopi v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (Slika 2).

- Injicirajte celotno vsebino brizge (koncentrat zdravila Removab z zračnim pufrom) iz napolnjene brizge neposredno v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje (0,9 %).
- Bata NE SMETE potegniti nazaj zaradi spiranja napolnjene injekcijske brizge, da preprečite kontaminacijo in zagotovite vbizganje pravilnega volumna.
- 50 ml brizgo zaprite s pokrovom in zmešajte raztopino z nežnim pretresanjem. Iz 50 ml brizge odstranite vse zračne mehurčke.
- Samolepilno nalepko na notranji strani škatle zdravila Removab z besedilom „Razredčeno zdravilo Removab. Samo za intraperitonealno uporabo.“ nalepite na 50 ml brizgo, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Removab za intraperitonealno infundiranje. To je previdnostni ukrep, s katerim se zagotovi, da se zdravilo Removab infundira samo v obliki intraperitonealne infuzije.
- 50 ml brizgo vstavite v črpalko za infundiranje.

Preglednica 7 Priprava raztopine zdravila Removab za intraperitonealno infundiranje

Število infuzij/ odmerek	Vrsta in število potrebnih injekcijskih brizg, napolnjenih z zdravilom Removab		Skupni volumen zdravila Removab koncentrata za raztopino za infundiranje	Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje	Končni volumen za uporabo
	10 mikro- gramska napolnjena injekcijska brizga	50 mikro- gramska napolnjena injekcijska brizga			
1. infuzija 10 mikrogramov	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuzija 20 mikrogramov	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuzija 50 mikrogramov		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuzija 150 mikrogramov		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Slika 2 Slika prenosa zdravila Removab iz napolnjene injekcijske brizge v 50 ml brizgo
Napolnjena injekcijska brizga



Način dajanja zdravila

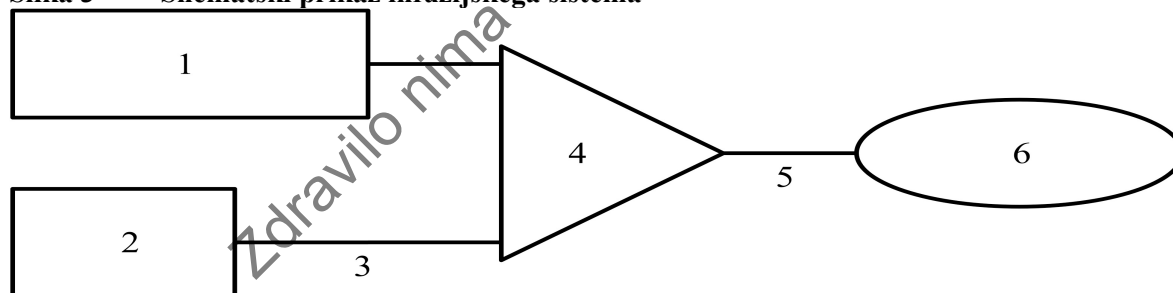
Zdravnik z izkušnjami pri postopkih intraperitonealne uporabe zdravila nastavi kateter za intraperitonealno apliciranje pod ultrazvočnim vodenjem. Kateter se uporablja za drenažo ascitesa in infundiranje zdravila Removab in raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Priporoča se, da ostane kateter v trebušni votlini ves čas zdravljenja. Odstranite ga lahko na dan po zadnji infuziji.

Pred vsakim dajanjem zdravila Removab je potrebna drenaža tekočine iz ascitesa dokler ne preneha spontano teči ali do ublažitve simptomov (glejte poglavje 4.4). Nato se v trebušno votlino infundira 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje za podporo porazdelitve protiteles.

Zdravilo Removab se daje intraperitonealno v obliki vsaj 3-urne infuzije s sistemom stalne črpalke za infundiranje, kot je opisano spodaj:

- Namestite 50 ml brizgo, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Removab za infundiranje, v natančno črpalko.
- Povezana oprema s perfuzijsko cevko natančne črpalke je napolnjena z razredčeno raztopino zdravila Removab za infundiranje. Uporabite perfuzijsko cevko notranjega premera 1 mm in dolžine 150 cm.
- Povežite perfuzijsko cevko s spojem Y.
- Vzporedno z vsako aplikacijo zdravila Removab infundirajte še 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) skozi infuzijski ventil/spoj Y v perfuzijski vod katetra.
- Hitrost črpalke prilagodite glede na volumen, ki ga želite uporabiti, in načrtovani čas infundiranja.
- Ko je 50 ml injekcijska brizga, ki vsebuje razredčeno zdravilo Removab raztopino za infundiranje prazna, se nadomesti s 50 ml injekcijsko brizgo, ki vsebuje 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) do konca načrtovanega časa infundiranja, da očistite mrtvi volumen v perfuzijskemvodu (približno 2 ml) pod nespremenjenimi pogoji. Preostanek natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje lahko zavržete.
- Do naslednje infuzije mora biti kateter zaprt.
- Na dan po zadnji infuziji opravite drenažo, da ascites spontano preneha teči. Nato lahko kateter odstranite.

Slika 3 Shematski prikaz infuzijskega sistema



- 1 250 ml natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)**
- 2 Raztopina zdravila Removab za i.p. infundiranje**
- 3 Perfuzijska cev (1 mm notranji premer, 150 cm dolžine)**
- 4 Infuzijski ventil**
- 5 Perfuzijski vod**
- 6 Kateter**

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/512/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. april 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 18. decembra 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Removab 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov katumaksomaba* v 0,5 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

*monoklonsko protitelo hibrida podgane-miši IgG2, proizvedeno v celični liniji hibrid-hibridoma podgane-miši

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Removab je indicirano za intraperitonealno zdravljenje malignega ascitesa pri odraslih s karcinomi, pozitivnimi na EpCAM, kjer standardne terapije ni ali ni več smiselna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Removab se mora aplicirati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo antineoplastičnih zdravil.

Odmerjanje

Pred intraperitonealnim infundiranjem se priporoča premedikacija z analgetiki/antipiretiki/nesteroidnimi antiflogistiki (glejte poglavje 4.4).

Režim odmerjanja zdravila Removab sestavljajo naslednje štiri intraperitonealne infuzije:

1. odmerek 10 mikrogramov na dan 0
2. odmerek 20 mikrogramov na dan 3
3. odmerek 50 mikrogramov na dan 7
4. odmerek 150 mikrogramov na dan 10

Zdravilo Removab se daje kot intraperitonealna infuzija s stalno hitrostjo s trajanjem infuzije vsaj 3 ure. V kliničnih študijah so preučevali 3 in 6-urno trajanje infuzij. Za prvega od štirih odmerkov se lahko odločite za 6-urno infundiranje, odvisno od bolnikovega zdravstvenega stanja.

Med dnevi infundiranja mora preteči interval vsaj dveh koledarskih dni brez infundiranja. Interval med dnevi infundiranja se lahko zaradi pomembnih neželenih učinkov podaljša. Skupno obdobje zdravljenja naj ne traja več kot 20 dni.

Nadziranje

Priporoča se ustrezno nadziranje bolnika po infundiranju zdravila Removab. V osrednji študiji so bolnike nadzirali 24 ur po vsakem infundiranju.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, ki presega zmerno, in/ali pri katerih je vsaj 70 % jeter metastaziranih in/ali s trombozo/obstrukcijo vene porte, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, ki presega blago, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Removab ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za odobreno indikacijo.

Način uporabe

Zdravilo Removab se mora dajati **le kot intraperitonealna infuzija**.

Zdravila Removab se **ne sme** dati v obliki intraperitonealnega bolusnega odmerka ali na kak drugačen način.

Za informacije o perfuzijskem sistemu, ki ga je treba uporabiti, glejte poglavje 4.4.

Previdnostni ukrepi potrebni pred dajanjem zdravila

Pred dajanjem se zdravilo Removab koncentrat za raztopino za infundiranje razredči v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Razredčena raztopina se nato uporabi intraperitonealno z enakomerno hitrostjo infundiranja in s pomočjo ustreznega sistema črpalke.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za beljakovine glodavcev (podgan in/ali miši).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Removab se **ne sme** uporabljati kot bolusni odmerek ali na kakršen koli drugačen način kot intraperitonealno.

Simptomi, povezani s sproščanjem citokina

Ker povzroči vezava katumaksomaba na imunske celice in celice tumorja sproščanje vnetnih in citotoksičnih citokinov, so med in po uporabi zdravila Removab zelo pogosto poročali o kliničnih simptomih, povezanih s sproščanjem citokina, kot so zvišana telesna temperatura, navzea, bruhanje in mrzlice (glejte poglavje 4.8). Pogosto so opazili dispnejo, hipotenzijo ali hipertenzijo. V kliničnih študijah pri bolniki z malignim ascitesom so bolnikom pred uvedbo infundiranja zdravila Removab rutinsko intravensko dali 1.000 mg paracetamola proti bolečini in za nadzor pireksije. Kljub taki premedikaciji so bolniki doživeli zgoraj opisane neželene učinke z intenzivnostjo do 3. stopnje po Terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) Nacionalnega instituta za raka ZDA (US National Cancer Institute), različica 3.0. Priporoča se druga ali dodatna standardna premedikacija z analgetiki/antipiretiki/nesteroidnimi antiflogistiki.

Tudi sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome), ki se lahko pogosto razvije zaradi mehanizma delovanja katumaksomaba, se običajno razvije v 24 urah po infundiranju zdravila Removab s simptomi zvišane telesne temperature, tahikardije, tahipneje in levkocitoze (glejte poglavje 4.8). Za omejitev tveganja je ustrezna standardna terapija ali premedikacija, npr. z analgetiki/antipiretiki/nesteroidnimi antiflogistiki.

Bolečine v trebuhu

Bolečina v trebuhu je neželeni učinek, o katerem so pogosto poročali. Ta prehodni učinek je delno posledica intraperitonealnega načina uporabe.

Status telesne zmogljivosti in indeks telesne mase

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Removab je potrebno oceniti status telesne zmogljivosti, izražen kot indeks telesne mase (BMI - Body Mass Index) (oceni se po drenaži ascitesa) in > 17 indeks po Karnofskem > 60.

Akutne okužbe

V prisotnosti dejavnikov, ki vplivajo na imunski sistem, še zlasti akutnih okužb, se uporaba zdravila Removab ne priporoča.

Drenaža ascitesa

Predpogoj za zdravljenje z zdravilom Removab je ustrezna zdravstvena oskrba drenaže ascitesa, da se zagotovi stabilno delovanje obtočil in ledvic. Vključevati mora vsaj drenažo ascitesa, dokler ne preneha spontano teči ali do ublažitve simptomov, in podporno nadomestitveno terapijo s kristaloidi in/ali koloidi, če je ustrezno.

Bolniki s hemodinamsko insuficienco, edemom ali hipoproteinemijo

Pred vsakim infundiranjem zdravila Removab je treba oceniti volumen krvi, beljakovine v krvi, krvni tlak, pulz in delovanje ledvic. **Pred vsakim infundiranjem zdravila Removab je treba odpraviti stanja kot so hipovolemija, hipoproteinemija, hipotenzija, cirkulatorna dekompenzacija in okvara delovanja ledvic.**

Okvara delovanja jeter ali tromboza/obstrukcija vene porte

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, ki presega zmerno, in/ali pri katerih je vsaj 70 % jeter metastaziranih in/ali s trombozo/obstrukcijo vene porte, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji.

Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, ki presega blago, raziskav niso opravili. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Removab je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in možnimi tveganji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi katumaksomaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Removab ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se katumaksomab/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Removab, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih katumaksomaba na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Removab ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnikom, ki imajo z infundiranjem povezane simptome, je treba odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so izpeljani iz integrirane analize varnosti, ki je vključevala 12 kliničnih študij. 728 bolnikov je prejelo katumaksomab intraperitonealno, 293 bolnikov v obliki 6-urne in 435 bolnikov v obliki 3-urne infuzije.

Za splošni varnostni profil zdravila Removab so značilni simptomi in gastrointestinalna reakcije, povezani s sproščanjem citokina.

Reakcije, povezane s sproščanjem citokina: sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome), potencialno življenje ogrožajoča kombinacija tahikardije, zvišane telesne temperature in/ali dispneje, se lahko razvije v roku 24 ur od infundiranja katumaksomaba in izzveni s simptomatskim zdravljenjem. Zelo pogosto poročajo o drugih reakcijah, povezanih s sproščanjem citokina, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlice, navzea in bruhanje, z intenzivnostjo 1. in 2. stopnje po Terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events US National Cancer Institute, različica 4.0). Ti simptomi odražajo mehanizem delovanja katumaksomaba in so v glavnem povsem reverzibilni. Gastrointestinalne reakcije, kot so bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje in driska so zelo pogoste in se običajno pojavijo s 1. ali 2. stopnjo po CTCAE, pri čemer so opazili tudi reakcije višje stopnje, in se odzivajo na ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Varnostni profil katumaksomaba je po naravi, pogostosti in resnosti pri 3-urnem infundiranju primerljivi s 6-urnim. Opazili so povečano pogostost nekaterih neželenih učinkov pri 3-urnem dajanju, vključno z mrzlicami in hipotenzijo (stopnje 1 / 2), drisko (vseh stopenj) in utrujenostjo (stopnje 1 / 2).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V Preglednici 1 so neželeni učinki nasteti po organskih sistemih. Skupine pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s katumaksomabom

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Pogosti</i>	Okužba
<i>Občasni</i>	Indurirani eritem*, okužbe, povezane s pripomočkom*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Pogosti</i>	Anemija*, limfopenija, levkocitoza, nevtrofilija
<i>Občasni</i>	Trombocitopenija*, koagulopatija*
Bolezni imunskega sistema	
<i>Pogosti</i>	Sindrom sproščanja citokina*, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Pogosti</i>	Zmanjšanje apetita* / anoreksija, dehidracija*, hipokaliemija, hipoalbuminemija, hiponatriemija*, hipokalcemija*, hipoproteinemija
Psihiatrične motnje	
<i>Pogosti</i>	Anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja	
<i>Pogosti</i>	Glavobol, omotičnost.
<i>Občasni</i>	Konvulzije*.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Pogosti</i>	Vrtoglavica
Srčne bolezni	
<i>Pogosti</i>	Tahikardija*, vklj. s sinusno tahikardijo
Žilne bolezni	
<i>Pogosti</i>	Hipotenzija*, hipertenzija*, obilnavanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Pogosti</i>	Dispneja*, plevralna efuzija*, kašelj
<i>Občasni</i>	Pljučni embolizem*, hipoksija*
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	Bolečine v trebuhu*, navzea*, bruhanje*, driska*
<i>Pogosti</i>	Zaprtje*, dispepsija, trebušna distenzija, subileus*, flatulenca, želodčne motnje, ileus*, gastroezofagealna refluksna bolezen, suha usta
<i>Občasni</i>	Gastrointestinalne krvavitve*, obstrukcija črevesja*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Pogosti</i>	Holangitis*, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
<i>Pogosti</i>	Izpuščaj*, eritem*, hiperhidroza, pruritus
<i>Občasni</i>	Kožne reakcije*, alergijski dermatitis*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Pogosti</i>	Bolečine hrbta, mialgija, artralgija
Bolezni sečil	
<i>Pogosti</i>	Proteinurija
<i>Občasni</i>	Akutna ledvična odpoved*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	Pireksija*, utrujenost*, mrzlice*
<i>Pogosti</i>	Bolečine, astenija*, sindrom sistemskega vnetnega odziva*, edem, vključno s perifernim edemom*, splošno poslabšanje fizičnega zdravja*, bolečine v prsih, gripi podobna bolezen, slabo počutje*, eritem na mestu katetra
<i>Občasni</i>	Ekstravazacija*, vnetje mesta aplikacije*

* o njih poročajo tudi kot o resnih neželenih učinkih
podčrtano: glejte poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“

Opis izbranih neželenih učinkov

Veljajo v nadaljevanju opredeljeni kriteriji CTCAE Nacionalnega inštituta za raka ZDA (US National Cancer Institute) (različica 4):

1. stopnje po CTCAE = blago, 2. stopnje po CTCAE = zmerno, 3. stopnje po CTCAE = resno, 4. stopnje po CTCAE = življenjsko nevarno.

Simptomi večje intenzitete, povezani s sproščanje citokina

Pri 5,1 % bolnikov je pireksija dosegla intenzivnost 3. stopnje po CTCAE, prav tako kot pri sindromu sproščanja citokina (1,0 %), mrzlici (0,8 %), navzei (3,4 %), bruhanju (4,4 %), dispneji (1,6 %) in hipotenziji/hipertenziji (2,1 % / 0,8 %). Pri enem bolniku (0,1 %) so poročali o dispneji in pri 3 bolnikih (0,4 %) so poročali o hipotenziji 4. stopnje po CTCAE. Simptome bolečin in pireksije je mogoče omiliti ali preprečiti s premedikacijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS)

Pri 3,8 % bolnikov so v 24 urah po infundiranju katmaksomaba opazili simptome SIRS. Pri treh bolnikih (0,4 %) so opazili CTCAE 4. stopnje. Reakcije so s simptomatskim zdravljenjem izzvenele.

Bolečine v trebuhu

Pri 43,7 % bolnikov so poročali o bolečinah v trebuhu kot o neželenem učinku, ki so dosegle 3. stopnjo pri 8,2 % bolnikov, vendar so s simptomatskim zdravljenjem izzvenele.

Jetrni encimi

Po uporabi zdravila Removab so pogosto opažali prehodno zvišanje jetrnih encimov. Na splošno spremembe laboratorijskih parametrov niso bile klinično pomembne in so se po koncu zdravljenja večinoma vrstile na izhodiščno vrednost.

Samo v primeru klinično pomembnega ali dlje časa trajajočega zvišanja je treba razmisliti o nadaljnji diagnostiki ali zdravljenju.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Bolniki, ki so prejeli odmerek katumaksomaba, ki je bil višji od priporočenega, so imeli hujše neželene učinke (3. stopnje).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antineoplastična zdravila, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC09

Mehanizem delovanja

Katumaksomab je trifunkcionalno monoklonsko protitelo hibrida podgane-miši, specifično usmerjeno proti adhezijski molekuli epitelijske celice (EpCAM) in antigenu CD3.

Antigen EpCAM je pri večini karcinomov preveč izražen (Preglednica 2). CD3 je izražen na zrelih T-celicah kot sestavni del receptorja T-celice. Tretja površina funkcionalne vezave na območju Fc katumaksomaba omogoča medsebojno delovanje z dodatnimi imunskimi celicami prek receptorjev Fcγ.

Zaradi katumaksomabove sposobnosti vezave se celice tumorja, T-celice in dodatne imunske celice zelo približajo. Zato se sproži usklajena imunska reakcija proti celicam tumorja, ki zajema različne mehanizme delovanja kot so aktiviranje T-celic, od protiteles odvisna celična citotoksičnost (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* - ADCC), komplemента odvisno citotoksičnost (*complement-dependent cytotoxicity* - CDC) in fagocitoza. Posledica je uničenje celic tumorja.

Preglednica 2 Izraženost EpCAM pri večini pomembnih vrst raka, ki povzročajo ascites

Vrste raka	Podatki iz literature		Retrospektivni podatki iz študije IP-CAT-AC-03
	Odstotek tumorjev z izraženim EpCAM	Odstotek efuzij, pozitivnih na EpCAM	Odstotek efuzij, pozitivnih na EpCAM
Rak jajčnikov	90-92	79-100	98
Rak želodca	96	75-100	100
Rak debelega črevesa	100	87-100	100
Rak trebušne slinavke	98	83-100	80
Rak dojke	45*-81	71-100	86
Rak maternične sluznice	94	100	100

*= lobularni rak dojke

Farmakodinamični učinki

Delovanje katumaksomaba proti tumorjem je bilo dokazano *in vitro* in *in vivo*. Učinkovito smrt celic tumorja *in vitro*, ki jo posreduje katumaksomab, so opazili pri tarčnih celicah z malo in zelo izraženim antigenom EpCAM, neodvisno od primarne vrste tumorja. *In vivo* dejavnost katumaksomaba proti tumorjem je bila potrjena na imunološko okrnjenem mišjem modelu raka jajčnikov, pri katerem je razvoj tumorja upočasnilo intraperitonealno zdravljenje s katumaksomabom in humanimi mononuklearnimi celicami periferne krvi.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost katumaksomaba so dokazali v dveh kliničnih študijah faze III. V tej klinični študiji niso bili vključeni bolniki, ki niso kavkaškega porekla.

IP-REM-AC-01

Ključno, dvokrako, randomizirano, odprto klinično preskušanje faze II/III z 258 bolniki s simptomatičnim malignim ascitesom zaradi karcinoma, pozitivnega na EpCAM, od katerih jih je bilo 170 naključno razvrščeno za zdravljenje s katumaksomabom v randomiziranem delu študije. V tej študiji so primerjali paracentezo in katumaksomab s samo paracentezo (kontrolna skupina).

Katumaksomab so dajali bolnikom, za katere standardne terapije ni bilo na voljo ali več ni bila smiselna, in katerih status telesne zmogljivosti izražen po Karnofskem je bil vsaj 60. Katumaksomab so dajali kot štiri intraperitonealne infuzije z zvišanjem odmerkov z 10 mikrogrami na dan 0, 20 mikrogrami na dan 3, 50 mikrogrami na dan 7 in 150 mikrogrami na dan 10 (glejte poglavje 4.2). V osrednji študiji IP-REM-AC-01 je bilo 98,1 % bolnikov hospitaliziranih za mediano 11 dni.

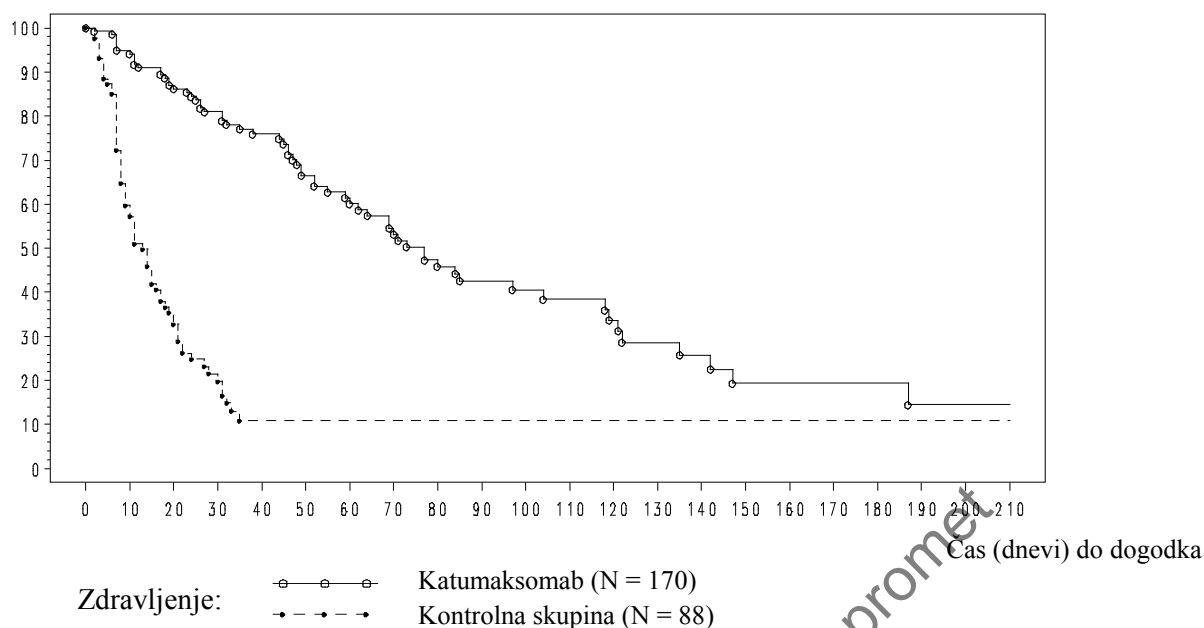
V tej študiji je bila končna točka primarna učinkovitost preživetja brez punktiranja, ki je sestavljena končna točka, opredeljena kot čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa ali smrti, kar je prej. Rezultati preživetja brez punktiranja in čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa v smislu median in razmerij tveganja so predstavljeni v Preglednici 3. Ocena po Kaplan Meierju za čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa so predstavljene v Sliki 1.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti (preživetje brez punktiranja in čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa) študije IP-REM-AC-01

Terapevtskem punktiranju ascitesa) študije H-RBM AC 01		
Spremenljivka	Paracenteza + katumaksomab (N = 170)	Paracenteza (kont. skupina) (N = 88)
Preživetje brez punktiranja		
Mediano preživetje brez punktiranja (dni)	44	11
95 % IZ za mediano (dni)	[31; 49]	[9; 16]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Razmerje tveganja (RT)	0,310	
95 % IZ za RT	[0,228; 0,423]	
Čas od prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa		
Mediani čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa (dni)	77	13
95 % IZ za mediano (dni)	[62; 104]	[9; 17]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Razmerje tveganja (RT)	0,169	
95 % IZ za RT	[0,114; 0,251]	

Slika 1 Ocena po Kaplan-Meierju za čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa v študiji IP-REM-AC-01

Ocenjena verjetnost biti brez punkcije (%)



N: število bolnikov v zdravljeni skupini.

Učinkovitost zdravljenja s paracentezo in katumaksomabom pri bolnikih z malignim ascitesom zaradi karcinomov, pozitivnih na EpCAM, je bila statistično značilno boljša od zdravljenja samo s paracentezo v smislu preživetja brez punktiranja in časa do potrebe za terapevtskim punktiranjem ascitesa.

Po zaključku študije so bolnike spremljali do konca njihovega življenja, da bi ocenili celokupno preživetje (Preglednica 4).

Preglednica 4 Celokupno preživetje študije IP-REM-AC-01 v fazi po študiji

	Paracenteza + katumaksomab (N = 170)	Paracenteza (kont. skupina) (N = 88)
Razmerje tveganja (RT)	0,798	
95 % IZ za RT	[0,606; 1,051]	
6-mesečna stopnja preživetja	27,5 %	17,1 %
1-letna stopnja preživetja	11,4 %	2,6 %
Mediano celokupno preživetje (dni)	72	71
95 % IZ za mediano (dni)	[61; 98]	[54; 89]
Vrednost p (test log-rank)	0,1064	

Skupaj je prešlo na aktivno zdravljenje s katumaksomabom 45 od 88 (51 %) bolnikov iz kontrolne skupine.

IP-CAT-AC-03

V tej potrditveni, dvokraki, randomizirani, odprti študiji faze IIIb z 219 bolniki z epitelnim rakom s simptomatičnim malignim ascitesom, ki so potrebovali terapevtsko punktiranje ascitesa, so raziskovali zdravljenje s premedikacijo s katumaksomabom in 25 mg prednizolona v primerjavi s samim katumaksomabom. Katumaksomab so dajali v obliki štirih 3-urnih i.p. infundiranj s stalno hitrostjo v odmerkih z 10 mikrogrami na dan 0, 20 mikrogrami na dan 3, 50 mikrogrami na dan 7 in 150 mikrogrami na dan 10 v obeh skupinah.

Skupina bolnikov je bila primerljiva s tisto v ključni študiji.

Da bi ocenili vpliv premedikacije s prednizolonom na varnost in učinkovitost, so raziskali primarni opazovani dogodek varnosti „sestavljena ocena varnosti“ in primarni opazovani dogodek učinkovitosti „preživetje brez punktiranja“.

Sestavljena ocena varnosti je ovrednotila pogostnost in resnost glavnih znanih neželenih učinkov pireksije, navzee, bruhanja in bolečin v trebuhu v obeh skupinah zdravljenja. Uporaba prednizolona kot premedikacije ni povzročila zmanjšanja teh neželenih učinkov.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti, preživetje brez punktiranja, je bil sestavljeni opazovani dogodek, opredeljen kot čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa ali smrti, kar koli je nastopilo prej (identično s ključno študijo).

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti (preživetje brez punktiranja in čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa) študije IP-CAT-AC-03

Spremenljivka	Katumaksomab + prednizolon (N = 111)	Katumaksomab (N = 108)	Obe skupini bolnikov (N = 219)
Preživetje brez punktiranja			
Mediano preživetje brez punktiranja (dni)	30	37	35
95 % IZ za mediano (dni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	0,402		
Razmerje tveganja (RT) (katumaksomab v primerjavi s katumaksomabom + prednizolonom)	1,130		
95 % IZ za RT	[0.845; 1.511]		
Čas od prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa			
Mediani čas do prve potrebe po terapevtskem punktiranju ascitesa (dni)	78	102	97
95 % IZ za mediano (dni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	0,599		
Razmerje tveganja (RT) (katumaksomab v primerjavi s katumaksomabom + prednizolonom)	0,901		
95 % IZ za RT	[0.608; 1.335]		

Kot sekundarni opazovani dogodek so ocenili celokupno preživetje (Preglednica 6).

Preglednica 6 Celokupno preživetje študije IP-CAT-AC-03 v fazi po študiji

	Katumaksomab + prednizolon (N = 111)	Katumaksomab (N = 108)	Obe skupini bolnikov (N = 219)
Mediano celokupno preživetje (dni)	124	86	103
95 % IZ za mediano (dni)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
Vrednost p (test <i>log-rank</i>)	0,186		
Razmerje tveganja (RT) (katumaksomab v primerjavi s katumaksomabom + prednizolonom)	1,221		
95 % IZ za RT	[0,907; 1,645]		

Imunogenost

Indukcija humanih protiteles proti glodavcem (podganam in/ali mišim) (HAMA/HARA) je učinek, lasten mišjim monoklonskim protitelesom. Razpoložljivi podatki o katumaksomabu, pridobljeni iz osrednje študije, kažejo, da je bilo le 5,6 % bolnikov (7/124 bolnikov) pozitivnih na HAMA pred 4. infundiranjem. HAMA so bili prisotni pri 94 % bolnikov en mesec po zadnjem infundiranju katumaksomaba. Preobčutljivostnih reakcij niso opazili.

Pri bolnikih, pri katerih so se razvila protitelesa HAMA 8 dni po zdravljenju s katumaksomabom, je bil klinični izid boljši v smislu meritev preživetja brez punktiranja, časa do naslednjega punktiranja in celokupnega preživetja, v primerjavi z bolniki, negativnimi na protitelesa HAMA.

V študiji izvedljivosti, kjer so ocenjevali drugi krog i.p. infundiranj, sestavljenem iz odmerkov z 10, 20, 50 in 150 mikrogrami katumaksomaba pri 8 bolnikih z malignim ascitesom zaradi karcinoma, (IP-CAT-AC-04), je bila adenozin deaminaza (ADA) pri presejalnem testiranju zaznavna v vseh razpoložljivih vzorcih ascitesa in plazme. Bolniki so ostali pozitivni za ADA med fazo zdravljenja in sledenjem. Kljub že obstoječim vrednostim ADA so vsi bolniki prejeli vse 4 infuzije katumaksomaba. Mediani čas preživetja brez punktiranja je bil 47,5 dni, mediani čas do prvega terapijskega punktiranja 60,0 dni in mediani celokupni čas preživetja 406,5 dni. Vsi bolniki so imeli simptome, povezane z načinom delovanja katumaksomaba, z varnostnim profilom po naravi primerljivim s prvim krogom i.p. zdravljenja. Preobčutljivostnih reakcij niso opazili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri 13 bolnikih s simptomatičnim malignim ascitesom zaradi karcinoma, pozitivnega na EpCAM, so raziskali farmakokinetiko katumaksomaba med štirimi intraperitonealnimi infuzijami s po 10, 20, 50 in 150 mikrogrami katumaksomaba in po njih.

Med osebami so opazili veliko spremenljivost. Geometrično povprečje C_{max} v plazmi je bilo približno 0,5 ng/ml (razpon 0 do 2,3) in geometrično povprečje AUC v plazmi je bilo približno 1,7 dan*ng/ml (razpon < LLOQ (spodnja meja kvantifikacije) do 13,5). Geometrično povprečje navidezne končne razpolovne dobe iz plazme ($t_{1/2}$) je bilo približno 2,5 dni (razpon od 0,7 do 17 dni).

Katumaksomab je bil zaznaven v ascitesu in v plazmi. Koncentracije so se pri večini bolnikov s številom infuzij in uporabljenih odmerkom zvišale. Po doseženi največji vrednosti po vsakem odmerjanju so začele koncentracije v plazmi padati.

Posebne skupine bolnikov

Študij niso izvajali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje katumaksomaba na živalskih modelih ni povzročilo znakov abnormalne ali z zdravilom povezane akutne toksičnosti ali znakov lokalnega neprenašanja na mestu injiciranja/infundiranja. Vendar pa je vrednost teh rezultatov omejena zaradi visoke specifičnosti katumaksomaba glede na vrsto.

Študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po razredčitvi

Pripravljena raztopina za infundiranje je fizično in kemično stabilna 48 ur na 2 do 8 °C in 24 ur na temperaturi pod 25 °C. Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če raztopine ne uporabimo takoj, je za čas hranjenja in za stanje pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer čas hranjenja običajno ni več kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje izvajalo pod nadziranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo vrste I, silikonizirano) zamašek (bromobutilna guma) in sistem za zapiranje luer lock (silikoniziran polipropilen in polikarbonat) s pokrovom za konico (stiren-butadienska guma) s kanilo; velikost pakiranja po 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Potrebni pripomočki in oprema

Za redčenje in uporabo zdravila Removab je treba uporabiti naslednje dele, saj je zdravilo Removab združljivo le s:

- 50 ml polipropilenskimi brizgami
- polietilenskimi perfuzijskimi cevkami z notranjim premerom 1 mm in dolžino 150 cm
- polikarbonatnimi infuzijskimi ventili/Y-spoji
- katetri iz poliuretana s silikonsko oblogo ali brez

Potrebno je tudi naslednje:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje
- natančna perfuzijska črpalka

Navodila za redčenje pred uporabo

Zdravilo Removab mora pripraviti zdravstveni delavec z ustrezno aseptično tehniko.

Zunanja površina napolnjene injekcijske brizge ni sterilna.

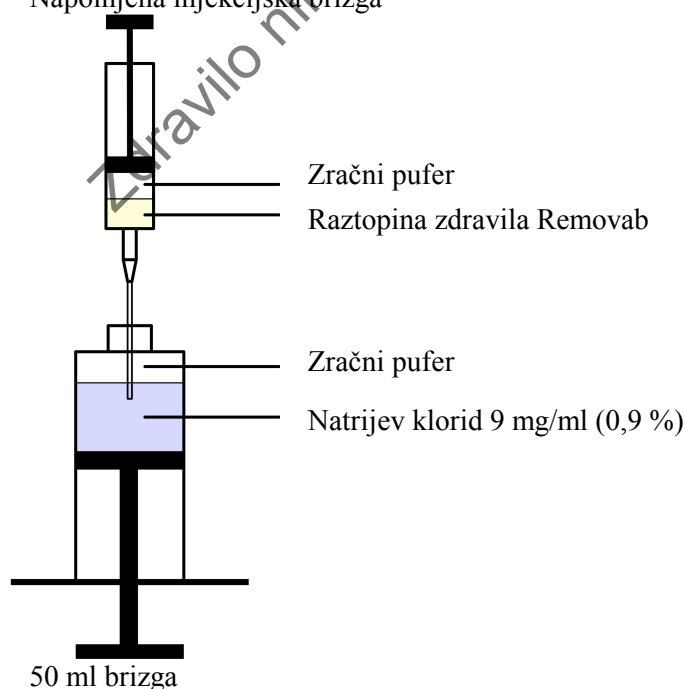
- Glede na odmere izvlecite ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v 50 ml brizgo (Preglednica 7).
- 50 ml brizga vključuje vsaj dodatne 3 ml zračnega pufra.
- Odstranite pokrov konice z injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom Removab, tako da gleda konica brizge navzgor.
- Priloženo kanilo natakните na injekcijsko brizgo, napolnjeno z zdravilom Removab. Za vsako brizgo se uporabi nova kanila.
- Vstavite kanilo napolnjene injekcijske brizge skozi odprtino 50 ml brizge tako, da se kanila potopi v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (Slika 2).

- Injicirajte celotno vsebino brizge (koncentrat zdravila Removab z zračnim pufrom) iz napolnjene brizge neposredno v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje (0,9 %).
- Bata NE SMETE potegniti nazaj zaradi spiranja napolnjene injekcijske brizge, da preprečite kontaminacijo in zagotovite vbrizganje pravilnega volumna.
- 50 ml brizgo zaprite s pokrovom in zmešajte raztopino z nežnim pretresanjem. Iz 50 ml brizge odstranite vse zračne mehurčke.
- Samolepilno nalepko na notranji strani škatle zdravila Removab z besedilom „Razredčeno zdravilo Removab. Samo za intraperitonealno uporabo.“ nalepite na 50 ml brizgo, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Removab za intraperitonealno infundiranje. To je previdnostni ukrep, s katerim se zagotovi, da se zdravilo Removab infundira samo v obliki intraperitonealne infuzije.
- 50 ml brizgo vstavite v črpalko za infundiranje.

Preglednica 7 Priprava raztopine zdravila Removab za intraperitonealno infundiranje

Število infuzij/ odmerek	Vrsta in število potrebnih injekcijskih brizg, napolnjenih z zdravilom Removab		Skupni volumen zdravila Removab koncentrata za raztopino za infundiranje	Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje	Končni volumen za uporabo
	10 mikro- gramska napolnjena injekcijska brizga	50 mikro- gramska napolnjena injekcijska brizga			
1. infuzija 10 mikrogramov	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuzija 20 mikrogramov	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuzija 50 mikrogramov		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuzija 150 mikrogramov		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Slika 2 Slika prenosa zdravila Removab iz napolnjene injekcijske brizge v 50 ml brizgo
Napolnjena injekcijska brizga



Način dajanja zdravila

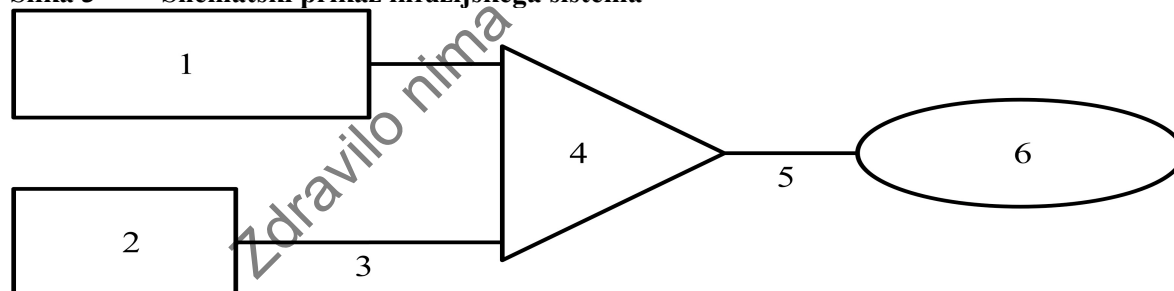
Zdravnik z izkušnjami pri postopkih intraperitonealne uporabe zdravila nastavi kateter za intraperitonealno apliciranje pod ultrazvočnim vodenjem. Kateter se uporablja za drenažo ascitesa in infundiranje zdravila Removab in raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Priporoča se, da ostane kateter v trebušni votlini ves čas zdravljenja. Odstranite ga lahko na dan po zadnji infuziji.

Pred vsakim dajanjem zdravila Removab je potrebna drenaža tekočine iz ascitesa dokler ne preneha spontano teči ali do ublažitve simptomov (glejte poglavje 4.4). Nato se v trebušno votlino infundira 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje za podporo porazdelitve protiteles.

Zdravilo Removab se daje intraperitonealno v obliki vsaj 3-urne infuzije s sistemom stalne črpalke za infundiranje, kot je opisano spodaj:

- Namestite 50 ml brizgo, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Removab za infundiranje, v natančno črpalko.
- Povezana oprema s perfuzijsko cevko natančne črpalke je napolnjena z razredčeno raztopino zdravila Removab za infundiranje. Uporabite perfuzijsko cevko notranjega premera 1 mm in dolžine 150 cm.
- Povežite perfuzijsko cevko s spojem Y.
- Vzporedno z vsako aplikacijo zdravila Removab infundirajte še 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) skozi infuzijski ventil/spoj Y v perfuzijski vod katetra.
- Hitrost črpalke prilagodite glede na volumen, ki ga želite uporabiti, in načrtovani čas infundiranja.
- Ko je 50 ml injekcijska brizga, ki vsebuje razredčeno zdravilo Removab raztopino za infundiranje prazna, se nadomesti s 50 ml injekcijsko brizgo, ki vsebuje 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) do konca načrtovanega časa infundiranja, da očistite mrtvi volumen v perfuzijskemvodu (približno 2 ml) pod nespremenjenimi pogoji. Preostanek natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje lahko zavržete.
- Do naslednje infuzije mora biti kateter zaprt.
- Na dan po zadnji infuziji opravite drenažo, da ascites spontano preneha teči. Nato lahko kateter odstranite.

Slika 3 Shematski prikaz infuzijskega sistema



- 1 250 ml natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %)**
- 2 Raztopina zdravila Removab za i.p. infundiranje**
- 3 Perfuzijska cev (1 mm notranji premer, 150 cm dolžine)**
- 4 Infuzijski ventil**
- 5 Perfuzijski vod**
- 6 Kateter**

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/512/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. april 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 18. decembra 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla: Removab 10 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Removab 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov katumaksomaba v 0,1 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 sterilna kanila

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/512/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot: Removab 10 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Removab 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neovii Biotech GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1 napolnjena injekcijska brizga

Samo za intraperitonealno uporabo po razredčitvi. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga: Removab 10 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Removab 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčitvi.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodila.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,1 ml

6. DRUGI PODATKI

Neovii Biotech GmbH

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla: Removab 50 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Removab 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov katumaksomaba v 0,5 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 sterilna kanila

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčitvi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/512/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot: Removab 50 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA

Removab 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neovii Biotech GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1 napolnjena injekcijska brizga

Samo za intraperitonealno uporabo po razredčitvi. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga: Removab 50 mikrogramov

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Removab 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčitvi.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodila.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Neovii Biotech GmbH

**OPOZORILNO BESEDILO ZA SAMOLEPILNO NALEPKO, KI SE PRILEPI NA 50 ml
BRIZGO, KI VSEBUJE RAZREDČENO RAZTOPINO ZDRAVILA REMOVAB ZA
INFUNDIRANJE**

(del zunanje ovojnine)

Razredčeno zdravilo Removab.
Samo za intraperitonealno uporabo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Removab 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje katumaksomab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Removab in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Removab
3. Kako uporabljati zdravilo Removab
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Removab
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Removab in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Removab vsebuje zdravilno učinkovino imenovano katumaksomab, ki je monoklonsko protitelo. Prepozna beljakovino na površini rakave celice in aktivira imunske celice, da jih uničijo.

Zdravilo Removab se uporablja za zdravljenje malignega ascitesa, ko standardnega zdravljenja ni na voljo ali ni več smiselno. Maligni ascites je nabiranje tekočine v trebušni votlini (peritonealni votlini), ki jo povzročajo nekatere vrste raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Removab

Ne uporabljajte zdravila Removab

- če ste alergični na katumaksomab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na beljakovine glodavcev (mišje in/ali podganje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Removab se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da zdravnika obvestite, če imate katerega od znakov v nadaljevanju:

- obstoječa tekočina v trebušni votlini,
- hladne roke ali noge, omotica, težave pri uriniranju, zvišan srčni utrip, oslabelost (simptomi slabokrvnosti),
- zvišanje telesne mase, slabost, zasoplost in zastajanje tekočine (simptomi nizke ravni beljakovin v krvi),
- vrtoglavica in omedlevica (simptomi nizkega krvnega pritiska),
- težave s srcem in krvnim obtokom,
- težave z ledvicami ali jetri,
- okužba.

Preden začnete uporabljati zdravilo Removab, bo vaš zdravnik pregledal naslednje:

- vaš indeks telesne mase (BMI - Body Mass Index), ki je odvisen od vaše višine in telesne mase,
- indeks po Karnofskem, ki je merilo za vašo splošno sposobnost.

Za uporabo tega zdravila mora biti vaš BMI nad 17 (po drenaži ascitesa) in indeks po Karnofskem nad 60.

Z infundiranjem povezani neželeni učinki in bolečine v trebuhu so zelo pogosti (glejte poglavje 4). Dobili boste druga zdravila za znižanje telesne temperature, bolečine ali vnetja, ki jih povzroči zdravilo Removab (glejte poglavje 3).

Otroci in mladostniki

Zdravila Removab ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Removab

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila Removab, razen če je to nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V primeru, da se med uporabo ali po njej pojavijo neželeni učinki, kot so omotičnost ali mrzlice, ne smete voziti ali uporabljati orodja ali strojev, dokler ne izzvenijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Removab

Zdravilo Removab boste prejeli pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z zdravljenjem raka. Po infundiranju zdravila Removab se bo zdravnik odločil o načinu, na katerega bodo vaše stanje spremljali.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Removab in med njim boste dobili druga zdravila za znižanje telesne temperature, bolečine ali vnetja, ki jih povzroči zdravilo Removab.

Zdravilo Removab se daje kot 4 intraperitonealne infuzije z večanjem odmerka (10, 20, 50 in 150 mikrogramov), med katerimi morata biti vsaj 2 koledarska dneva brez infundiranja (infuzijo boste na primer prejeli na dan 0, 3, 7, 10). Infuzijo se mora dajati s stalno hitrostjo s trajanjem infuzije vsaj 3 ure. Skupno obdobje zdravljenja naj ne traja več kot 20 dni.

Za ves čas trajanja postopka zdravljenja se v trebušno votlino (intraperitonealno) namesti kateter, do dneva zadnjega infundiranja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila Removab so z infundiranjem povezani neželeni učinki in neželeni učinki, povezani s prebavili (želodec ali črevo).

Z infundiranjem povezani neželeni učinki

Med infundiranjem zdravila Removab in po njem se bodo pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosti) verjetno pojavili z infundiranjem povezani neželeni učinki. Najpogostejši z infundiranjem povezani neželeni učinki, ki so večinoma blagi do zmerni, so zvišana telesna temperatura, mrzlica, občutek slabosti in bruhanje.

Če se pojavijo takšni simptomi, čim prej obvestite svojega zdravnika. Vaš zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju hitrosti infundiranja zdravila Removab ali vam bo predpisal dodatno zdravljenje za zmanjšanje teh simptomov.

Skupek simptomov, vključno z zelo hitrim srčnim utripom, zvišano telesno temperaturo in zasoplostjo, se lahko pojavi pri največ 4 od 100 bolnikov. Ti simptomi se v glavnem pojavijo v 24 urah po infundiranju zdravila Removab in lahko postanejo življenjsko nevarni, vendar se lahko uspešno zdravijo z dodatnim zdravljenjem.

Če se pojavijo taki simptomi, se nemudoma pogovorite z zdravnikom, saj ti neželeni učinki zahtevajo takojšnjo pomoč in zdravljenje.

S prebavili povezani neželeni učinki

Gastrointestinalne reakcije, kot so bolečina v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje in driska se običajno pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosti), vendar so večinoma blage do zmerni in se dobro odzivajo na dodatno zdravljenje.

Če se pojavijo taki simptomi, čim prej obvestite svojega zdravnika. Vaš zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju hitrosti infundiranja zdravila Removab ali vam bo predpisal dodatno zdravljenje za zmanjšanje teh simptomov.

Drugi resni neželeni učinki

Zelo pogosti resni neželeni učinki (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

- utrujenost.

Pogosti resni neželeni učinki (prizadenejo lahko do 1 od 10 bolnikov):

- izguba apetita,
- dehidracija,
- zmanjšanje števila eritrocitov (anemija),
- zmanjšana raven kalcija in natrija v krvi,
- zelo hiter srčni utrip,
- visok ali nizek krvni tlak,
- bolečine v trebuhu, ki so jih spremljale težave ali blokade pri odvajanju blata, zaprtost,
- zasoplost,
- zastajanje tekočine okoli pljuč, kar povzroča bolečine v prsih in zasoplost,
- vnetje žolčevodov,
- pordelost kože, izpuščaj,
- zelo hiter srčni utrip, zvišana telesna temperatura, zasoplost, občutek omedlevanja ali prazne glave,
- kompleksna reakcija zaradi sproščanja mediatorjev vnetja,
- poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, splošno slabo počutje in občutek oslabelosti,
- zastajanje tekočine,
- preobčutljivost.

Občasni resni neželeni učinki (prizadenejo lahko do 1 od 100 bolnikov):

- podkožne zatrdline na hrbtni strani nog, ki se lahko odprejo in pustijo brazgotine,
- vnetje in bolečina ali skelenje/zbadanje na področju okoli katetra,
- zmanjšano število trombocitov, motnje v strjevanju krvi,
- krvavitev v želodec ali črevo, ki se kaže z bruhanjem krvi ali v odvajanju rdečega ali črnega blata,
- reakcija kože, huda alergijska kožna reakcija (dermatitis), krči,
- težave s pljuči, vključno s krvnim strdkom v pljučih,
- nizke ravni kisika v krvi,
- hude težave z ledvicami.

- ekstrapazacija (nenamerno iztekanje danega zdravila iz intraperitonealnega kateterskega sistema v okoliško tkivo)

Če se pojavijo taki simptomi, čim prej obvestite svojega zdravnika. Nekateri od teh neželenih učinkov lahko zahtevajo zdravljenje.

Drugi neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko do 1 od 10 bolnikov):

- bolečine,
- zmanjšano ali zvišano število levkocitov,
- zmanjšana raven kalija,
- zmanjšana raven beljakovin v krvi,
- zvišanje bilirubina v krvi,
- občutek vrtenja,
- prebavne motnje, trebušne težave, zgaga, občutek napenjanja, vetrovi, suha usta,
- gripi podobni simptomi,
- vrtoglavica ali glavobol,
- bolečine v prsih,
- povečano znojenje,
- okužbe,
- zvišane ravni beljakovin v urinu,
- bolečine hrbta, boleče mišice in sklepi,
- občutek anksioznosti in težave s spanjem,
- srbeč izpuščaj ali koprivnica,
- pordelost kože v predelu okoli katetra,
- oblivanje,
- kašelj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Removab

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljen raztopino za infundiranje je treba takoj porabiti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Removab

- Zdravilna učinkovina je katumaksomab (10 mikrogramov v 0,1 ml, kar ustreza 0,1 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, polisorb 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Removab in vsebina pakiranja

Zdravilo Removab je bister in brezbarven koncentrat za raztopino za infundiranje v napolnjeni brizgi s kanilo. Količina pakiranja je po 1.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za informacije o redčenju in dajanju zdravila Removab glejte poglavje 6.6 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je v vsakem pakiranju zdravila Removab 10 mikrogramov in zdravila Removab 50 mikrogramov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Removab 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje katumaksomab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Removab in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Removab
3. Kako uporabljati zdravilo Removab
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Removab
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Removab in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Removab vsebuje zdravilno učinkovino imenovano katumaksomab, ki je monoklonsko protitelo. Prepozna beljakovino na površini rakave celice in aktivira imunske celice, da jih uničijo.

Zdravilo Removab se uporablja za zdravljenje malignega ascitesa, ko standardnega zdravljenja ni na voljo ali ni več smiselno. Maligni ascites je nabiranje tekočine v trebušni votlini (peritonealni votlini), ki jo povzročajo nekatere vrste raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Removab

Ne uporabljajte zdravila Removab

- če ste alergični na katumaksomab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na beljakovine glodavcev (mišje in/ali podganje).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Removab se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro. Pomembno je, da zdravnika obvestite, če imate katerega od znakov v nadaljevanju:

- obstoječa tekočina v trebušni votlini,
- hladne roke ali noge, omotica, težave pri uriniranju, zvišan srčni utrip, oslabelost (simptomi slabokrvnosti),
- zvišanje telesne mase, slabost, zasoplost in zastajanje tekočine (simptomi nizke ravni beljakovin v krvi),
- vrtoglavica in omedlevica (simptomi nizkega krvnega pritiska),
- težave s srcem in krvnim obtokom,
- težave z ledvicami ali jetri,
- okužba.

Preden začnete uporabljati zdravilo Removab, bo vaš zdravnik pregledal naslednje:

- vaš indeks telesne mase (BMI - Body Mass Index), ki je odvisen od vaše višine in telesne mase,
- indeks po Karnofskem, ki je merilo za vašo splošno sposobnost.

Za uporabo tega zdravila mora biti vaš BMI nad 17 (po drenaži ascitesa) in indeks po Karnofskem nad 60.

Z infundiranjem povezani neželeni učinki in bolečine v trebuhu so zelo pogosti (glejte poglavje 4). Dobili boste druga zdravila za znižanje telesne temperature, bolečine ali vnetja, ki jih povzroči zdravilo Removab (glejte poglavje 3).

Otroci in mladostniki

Zdravila Removab ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Removab

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila Removab, razen če je to nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V primeru, da se med uporabo ali po njej pojavijo neželeni učinki, kot so omotičnost ali mrzlice, ne smete voziti ali uporabljati orodja ali strojev, dokler ne izzvenijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Removab

Zdravilo Removab boste prejeli pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z zdravljenjem raka. Po infundiranju zdravila Removab se bo zdravnik odločil o načinu, na katerega bodo vaše stanje spremljali.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Removab in med njim boste dobili druga zdravila za znižanje telesne temperature, bolečine ali vnetja, ki jih povzroči zdravilo Removab.

Zdravilo Removab se daje kot 4 intraperitonealne infuzije z večanjem odmerka (10, 20, 50 in 150 mikrogramov), med katerimi morata biti vsaj 2 koledarska dneva brez infundiranja (infuzijo boste na primer prejeli na dan 0, 3, 7, 10). Infuzijo se mora dajati s stalno hitrostjo s trajanjem infuzije vsaj 3 ure. Skupno obdobje zdravljenja naj ne traja več kot 20 dni.

Za ves čas trajanja postopka zdravljenja se v trebušno votlino (intraperitonealno) namesti kateter, do dneva zadnjega infundiranja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila Removab so z infundiranjem povezani neželeni učinki in neželeni učinki, povezani s prebavili (želodec ali črevo).

Z infundiranjem povezani neželeni učinki

Med infundiranjem zdravila Removab in po njem se bodo pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosti) verjetno pojavili z infundiranjem povezani neželeni učinki. Najpogostejši z infundiranjem povezani neželeni učinki, ki so večinoma blagi do zmerni, so zvišana telesna temperatura, mrzlica, občutek slabosti in bruhanje.

Če se pojavijo takšni simptomi, čim prej obvestite svojega zdravnika. Vaš zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju hitrosti infundiranja zdravila Removab ali vam bo predpisal dodatno zdravljenje za zmanjšanje teh simptomov.

Skupek simptomov, vključno z zelo hitrim srčnim utripom, zvišano telesno temperaturo in zasoplostjo, se lahko pojavi pri največ 4 od 100 bolnikov. Ti simptomi se v glavnem pojavijo v 24 urah po infundiranju zdravila Removab in lahko postanejo življenjsko nevarni, vendar se lahko uspešno zdravijo z dodatnim zdravljenjem.

Če se pojavijo taki simptomi, se nemudoma pogovorite z zdravnikom, saj ti neželeni učinki zahtevajo takojšnjo pomoč in zdravljenje.

S prebavili povezani neželeni učinki

Gastrointestinalne reakcije, kot so bolečina v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje in driska se običajno pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosti), vendar so večinoma blage do zmerni in se dobro odzivajo na dodatno zdravljenje.

Če se pojavijo taki simptomi, čim prej obvestite svojega zdravnika. Vaš zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju hitrosti infundiranja zdravila Removab ali vam bo predpisal dodatno zdravljenje za zmanjšanje teh simptomov.

Drugi resni neželeni učinki

Zelo pogosti resni neželeni učinki (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

- utrujenost.

Pogosti resni neželeni učinki (prizadenejo lahko do 1 od 10 bolnikov):

- izguba apetita,
- dehidracija,
- zmanjšanje števila eritrocitov (anemija),
- zmanjšana raven kalcija in natrija v krvi,
- zelo hiter srčni utrip,
- visok ali nizek krvni tlak,
- bolečine v trebuhu, ki so jih spremljale težave ali blokade pri odvajanju blata, zaprtost,
- zasoplost,
- zastajanje tekočine okoli pljuč, kar povzroča bolečine v prsih in zasoplost,
- vnetje žolčevodov,
- pordelost kože, izpuščaj,
- zelo hiter srčni utrip, zvišana telesna temperatura, zasoplost, občutek omedlevanja ali prazne glave,
- kompleksna reakcija zaradi sproščanja mediatorjev vnetja,
- poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, splošno slabo počutje in občutek oslabelosti,
- zastajanje tekočine,
- preobčutljivost.

Občasni resni neželeni učinki (prizadenejo lahko do 1 od 100 bolnikov):

- podkožne zatrdline na hrbtni strani nog, ki se lahko odprejo in pustijo brazgotine,
- vnetje in bolečina ali skelenje/zbadanje na področju okoli katetra,
- zmanjšano število trombocitov, motnje v strjevanju krvi,
- krvavitev v želodec ali črevo, ki se kaže z bruhanjem krvi ali v odvajanju rdečega ali črnega blata,
- reakcija kože, huda alergijska kožna reakcija (dermatitis), krči,
- težave s pljuči, vključno s krvnim strdkom v pljučih,
- nizke ravni kisika v krvi,
- hude težave z ledvicami.

- ekstrapazacija (nenamerno iztekanje danega zdravila iz intraperitonealnega kateterskega sistema v okoliško tkivo)

Če se pojavijo taki simptomi, čim prej obvestite svojega zdravnika. Nekateri od teh neželenih učinkov lahko zahtevajo zdravljenje.

Drugi neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki (prizadenejo lahko do 1 od 10 bolnikov):

- bolečine,
- zmanjšano ali zvišano število levkocitov,
- zmanjšana raven kalija,
- zmanjšana raven beljakovin v krvi,
- zvišanje bilirubina v krvi,
- občutek vrtenja,
- prebavne motnje, trebušne težave, zgaga, občutek napenjanja, vetrovi, suha usta,
- gripi podobni simptomi,
- vrtoglavica ali glavobol,
- bolečine v prsih,
- povečano znojenje,
- okužbe,
- zvišane ravni beljakovin v urinu,
- bolečine hrbta, boleče mišice in sklepi,
- občutek anksioznosti in težave s spanjem,
- srbeč izpuščaj ali koprivnica,
- pordelost kože v predelu okoli katetra,
- oblivanje,
- kašelj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Removab

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte! Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljen raztopino za infundiranje je treba takoj porabiti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Removab

- Zdravilna učinkovina je katumaksomab (50 mikrogramov v 0,5 ml, kar ustreza 0,1 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Removab in vsebina pakiranja

Zdravilo Removab je bister in brezbarven koncentrat za raztopino za infundiranje v napolnjeni brizgi s kanilo. Količina pakiranja je po 1.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za informacije o redčenju in dajanju zdravila Removab glejte poglavje 6.6 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki je v vsakem pakiranju zdravila Removab 10 mikrogramov in zdravila Removab 50 mikrogramov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA IV

UTEMELJITEV ENEGA DODATNEGA PODALJŠANJA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

- **Utemeljitev enega dodatnega podaljšanja**

Na podlagi podatkov, dostopnih po pridobitvi osnovnega dovoljenja za promet z zdravilom, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) ocenjuje, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Removab ostaja pozitivno, vendar meni, da je potrebno njegov varnostni profil skrbno spremljati zaradi naslednjih razlogov:

- negotovosti pri poznavanju redkih neugodnih učinkov, ker je podatkovna baza o varnosti še vedno zelo omejena zaradi majhnega števila bolnikov, zdravljenih z zdravilom Removab.

Na podlagi varnostnega profila za zdravilo Removab, ki zahteva letno predložitev PSUR, je CHMP sklenil, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vložiti eno dodatno vlogo za podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom v obdobju 5 let.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet