

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Removab 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 микрограма катумаксаб* (catumaxomab) в 0,1 ml разтвор, еквивалентни на 0,1 mg/ml.

*хибридно плъх-мишка IgG2 моноклонално антитяло, получено в плъх-мишка хибрид-хибридомна клетъчна линия

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Removab е показан за интраперитонеално лечение на малигнен асцит при възрастни с EpCAM-позитивни карциноми в случаи, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Removab трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в използването на антинеопластични лекарствени продукти.

Дозировка

Преди интраперитонеалната инфузия се препоръчва премедикация с аналгетични / антипиретични / нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Схемата на прилагане на Removab включва следните четири интраперитонеални инфузии:

1 ^{-ва} доза	10 микрограма в ден 0
2 ^{-ра} доза	20 микрограма в ден 3
3 ^{-та} доза	50 микрограма в ден 7
4 ^{-та} доза	150 микрограма в ден 10

Removab трябва да се прилага като интраперитонеална инфузия с постоянна скорост с продължителност най-малко 3 часа. При клинични проучвания са изследвани инфузии с продължителност 3 и 6 часа. За първата от четирите дози трябва да се обсъди продължителност на инфузията 6 часа, в зависимост от здравословното състояние на пациента.

Между дните с инфузии трябва да има интервал от поне два дена без инфузия. Интервалът от време между инфузиите може да бъде удължен в случай на поява на свързани с тях нежелани лекарствени реакции. Общата продължителност на периода на лечение не трябва да надвишава 20 дни.

Проследяване

Препоръчва се адекватно проследяване на пациентите след края на инфузията с Removab. При основното проучване пациентите са били проследявани в продължение на 24 часа след края на всяка инфузия.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са проучвани пациенти с по-тежко от умерено чернодробно увреждане и / или с повече от 70 % заемане на черния дроб от метастази, и / или тромбоза / запушване на порталната вена. За лечение на такива пациенти с Removab трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза / риск (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не са проучвани пациенти с по-тежко от умерено бъбречно увреждане. За лечение на такива пациенти с Removab трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Removab в педиатричната популация за разрешеното показание.

Начин на приложение

Removab трябва да се прилага **само** като **интраперитонеална инфузия**.

Removab **не трябва** да се прилага като интраперитонеален болус или по никакъв друг начин на приложение. За информация относно перфузорните системи, които трябва да се използват, вижте точка 4.4.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Преди прилагане на Removab концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежда в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Разределеният инфузионен разтвор Removab се прилага интраперитонеално като инфузия с постоянна скорост чрез подходяща система с помпа.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към миши (от плъх и / или мишка) протеини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Removab **не трябва** да се прилага като болус или по никакъв друг начин освен интраперитонеално.

Симптоми, свързани с освобождаване на цитокини

Понеже свързването на катумаксомаб към имунни и туморни клетки инициира освобождаване на проинфламаторни и цитотоксични цитокини, по време на и след прилагането на Removab много често са съобщавани симптоми, свързани с цитокините като повишаване на температурата, гадене, повръщане и втрисане (вж. точка 4.8). Често се наблюдават диспнея и хипо- / хипертония. При клиничните проучвания с пациенти с малигнен асцит, преди инфузията на Removab рутинно е прилаган интравенозно парацетамол 1 000 mg за контрол на болката и температурата. Въпреки тази премедикация, при пациентите са се развили описаните

по-горе нежелани реакции с интензитет до 3-та степен според класификацията “Критерии за обща терминология на нежеланите реакции” (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) на Националния институт по ракови заболявания на САЩ (US National Cancer Institute), версия 3.0. Препоръчва се друга или допълнителна стандартна премедикация с аналгетични / антипиретични / нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Синдромът на системен възпалителен отговор (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS), който също така може да се прояви често поради механизма на действие на катумаксомаб, се развива обикновено в рамките на 24 часа след инфузията на Removab и се проявява със симптоми като повишаване на температурата, тахикардия, тахипнея и левкоцитоза (вж. точка 4.8). За ограничаване на риска е подходящо прилагането на стандартна терапия или премедикация напр. аналгетици / антипиретици / нестероидни противовъзпалителни средства.

Коремна болка

Има чести съобщения за коремна болка като нежелана лекарствена реакция. Приема се, че тази преходна реакция е отчасти следствие на интраперитонеалния път на въвеждане.

Функционално състояние и индекс на телесната маса (BMI)

Преди започване на лечението с Removab е необходимо пациентите да имат стабилно функционално състояние, дефинирано като индекс на телесната маса (BMI) >17 (следва да се определя след дрениране на асцитната течност) и индекс на Karnofsky >60.

Остри инфекции

Не се препоръчва прилагането на Removab при наличие на фактори, оказващи влияние върху имунната система и особено при остри инфекции.

Дрениране на асцита

Подходящите медицински мерки за дрениране на асцита са необходимо условие преди започване на лечението с Removab с цел осигуряване на стабилни циркулация и бъбречна функция. Това най-малко трябва да включва дрениране на асцита докато спре спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите и ако е необходимо - поддържаща заместителна терапия с кристалоидни и / или колоидни разтвори.

Пациенти с хемодинамична недостатъчност, отоци или хипопротеинемия

Преди всяко вливане на Removab, трябва да се направи оценка на кръвния обем, кръвните протеини, кръвното налягане, пулса и бъбречната функция. **Преди всяко вливане на Removab трябва да се овладеят състояния като хиповолемия, хипопротеинемия, хипотония, циркулаторна декомпенсация и остро бъбречно увреждане.**

Чернодробно увреждане или тромбоза / обструкция на порталната вена

Няма проучвания при пациенти с по-тежко от умерено чернодробно увреждане и / или с повече от 70% заемане на черния дроб от метастази и / или тромбоза / обструкция на порталната вена. Лечение с Removab на такива пациенти може да се обсъжда само след внимателна преценка на съотношението полза / риск.

Бъбречно увреждане

Не са проучвани пациенти с по-тежко от умерено бъбречно увреждане. За лечение на такива пациенти с Removab трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза / риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на катумаксомаб при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3)

Removab не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали катумаксомаб/метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати / да не се приложи терапията с Removab, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на катумаксомаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Removab повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, при които се проявяват симптоми, свързани с инфузията, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции са получени от интегриран анализ на безопасността, включващ 12 клинични проучвания. 728 пациенти са получили катумаксомаб интраперитонеално, 293 пациенти като 6-часова инфузия и 435 пациенти като 3-часова инфузия.

Общият профил на безопасност на Removab се характеризира със симптоми, свързани с освобождаване на цитокини и стомашно-чревни реакции.

Реакции, свързани с освобождаване на цитокини: SIRS - потенциално животозастрашаваща комбинация от тахикардия, фебрилитет и/или диспнея може да се развие в рамките на 24 часа след инфузията на катумаксомаб и отзвучава след прилагане на симптоматично лечение. Други реакции, свързани с освобождаване на цитокини като повишена температура, втрисане, гадене и повръщане, са много често съобщавани реакции, с интензивност 1-ва и 2-ра степен по СТСАЕ (US National Cancer Institute, версия 4.0). Тези симптоми отразяват механизма на действие на катумаксомаб и обикновено са напълно обратими..

Стомашно-чревните реакции като коремна болка, гадене, повръщане и диария, са много чести и се развиват най-често с интензивност 1-ва или 2-ра степен по СТСАЕ, като са наблюдавани и в по-високи степени и се повлияват от адекватно симптоматично лечение.

Профилът на безопасност на катумаксомаб при прилагане 3 часа, срещу 6 часа, като цяло е сравним по отношение на естеството, честотата и тежестта. Наблюдавана е по-голяма честота на някои нежелани лекарствени реакции при 3-часово приложение, включително втрисане и хипотония (степени 1 / 2), диария (всички степени) и умора (степени 1 / 2).

Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

В Таблица 1 нежеланите реакции са изброени по органни класове. Групите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Таблица 1 Нежелани реакции съобщавани при пациенти, лекувани с катумаксомаб

Инфекции и инфестации	
<i>Чести</i>	Инфекции
<i>Нечести</i>	Нодуларен васкулит*, свързани с устройството инфекции*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Чести</i>	Анемия*, лимфопения, левкоцитоза, неутрофилия
<i>Нечести</i>	Тромбоцитопения*, коагулопатия*
Нарушения на имунната система	
<i>Чести</i>	Синдром на отделяне на цитокини*, свръхчувствителност*.
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести</i>	Намален апетит* / анорексия, дехидратация*, хипокалиемия, хипоалбуминемия, хипонатриемия*, хипокалциемия*, хипопротеинемия
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Безпокойство, безсъние
Нарушения на нервната система	
<i>Чести</i>	Главоболие, замаяност
<i>Нечести</i>	Конвулсии*
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Чести</i>	Световъртеж
Сърдечни нарушения	
<i>Чести</i>	Тахикардия*, вкл. синусова тахикардия
Съдови нарушения	
<i>Чести</i>	Хипотония*, хипертония*, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Чести</i>	Диспнея*, плеврален излив*, кашлица
<i>Нечести</i>	Белодробна тромбоемболия*, хипоксия*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Коремна болка*, гадене*, повръщане*, диария*
<i>Чести</i>	Констипация*, диспепсия, раздуване на корема, субилеус*, флатуленция, стомашни нарушения, илеус*, гастроезофагеален рефлукс, сухота в устата
<i>Нечести</i>	Стомашно-чревен кръвоизлив*, чревна обструкция*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Чести</i>	Холангиит*, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Чести</i>	Обрив*, еритем*, хиперхидроза, сърбеж
<i>Нечести</i>	Кожна реакция*, алергичен дерматит*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Чести</i>	Болки в гърба, миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Чести</i>	Протеинурия
<i>Нечести</i>	Остра бъбречна недостатъчност*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	Пирексия*, умора*, втрисане*
<i>Чести</i>	Болка, астения*, синдром на системен възпалителен отговор*, отоци, вкл. периферни отоци*, общо влошаване на здравето*, болка в гърдите, грипозно заболяване, неразположение*, еритем около катетъра
<i>Нечести</i>	Екстравазация*, възпаление на мястото на приложение*

* съобщавани са и като тежки нежелани реакции.

За подчертаните вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Използвани са следните дефиниции на СТСАЕ критериите на Националния институт по ракови заболявания на САЩ (версия 4.0):

СТСАЕ степен 1 = леки, СТСАЕ степен 2 = умерени, СТСАЕ степен 3 = тежки, СТСАЕ степен 4 = животозастрашаващи

Симптоми, с по-висока интензивност, свързани с освобождаване на цитокини

При 5,1% от пациентите пирексията е достигнала интензивност от степен 3 по СТСАЕ, също и при синдрома на освобождаване на цитокини (1,0%), втрисането (0,8%), гаденето (3,4%), повръщането (4,4%), диспнеята (1,6%) и хипо-/хипертонията (2,1% / 0,8%). Има съобщения за диспнея при един пациент (0,1%) и за хипотония при 3 пациента (0,4%) с интензивност от степен 4 по СТСАЕ. Симптомите болка и пирексия могат да бъдат облекчени или избегнати чрез прилагане на премедикация (вж. точки 4.2 и 4.4).

Синдром на системен възпалителен отговор (SIRS)

При 3,8% от пациентите в рамките на 24 часа след инфузията на катумаксомаб са наблюдавани симптоми на SIRS. При трима пациенти (0,4%) е наблюдавана интензивност от степен 4 по СТСАЕ. Тези реакции са отзвучали след прилагане на симптоматично лечение.

Коремна болка

При 43,7% от пациентите е съобщено за коремна болка като нежелана лекарствена реакция, достигаща до 3-та степен при 8,2% от пациентите, която е отзвучала след прилагане на симптоматично лечение.

Чернодробни ензими

Преходно повишаване на чернодробните ензими е наблюдавано често след приложение на Removab. По принцип промените в лабораторните показатели са клинично значими и се връщат към изходно ниво след края на лечението.

Само в случай на клинично значимо или персистиращо повишение трябва да се обмисли допълнителна диагностика или терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Пациентите, на които е приложен катумаксомаб в доза по-висока от препоръчителната, са имали по тежки (3-та степен) нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC09.

Механизъм на действие

Катумаксомаб представлява трифункционално хибридно плъх-мишка антитяло, което е специфично насочено срещу адхезионната молекула на епителиалните клетки (epithelial cell adhesion molecule - ЕрСАМ) и CD3 антигена.

ЕрСАМ антигенът е свръхекспресиран при повечето карциноми (Таблица 2). CD3 се експресира по зрелите Т-клетки като компонент на Т-клетъчния рецептор. Третото функционално свързващо място във Fc-участъка на катумаксомаб определя възможността за взаимодействие с аксесорни имунни клетки чрез Fcγ рецептори.

Благодарение на свързващите свойства на катумаксомаб туморните клетки, Т-клетките и аксесорните имунни клетки идват в непосредствена близост. По този начин се отключва

едновременна имунна реакция срещу туморните клетки, която включва различни механизми на действие като активация на Т-клетките, антияло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) и фагоцитоза. Това води до разрушаване на туморните клетки.

Таблица 2 Експресия на ЕрСАМ при най-значимите типове рак, водещи до асцит

Тип рак	Литературни данни		Ретроспективни данни от проучване IP-CAT-AC-03
	Процент тумори, експресиращи ЕрСАМ	Процент ЕрСАМ позитивни изливи	Процент ЕрСАМ позитивни изливи
Овариален	90-92	79-100	98
На стомаха	96	75-100	100
На дебелото черво	100	87-100	100
На панкреаса	98	83-100	80
На гърдата	45*-81	71-100	86
Ендометриален	94	100	100

*= лобуларен рак на гърдата

Фармакодинамични ефекти

Антитуморната активност на катумаксамаб е доказана *in vitro* и *in vivo*. Наблюдавано е ефективно, медирано от катумаксамаб, убиване на туморните клетки *in vitro* при таргетни клетки с ниска и висока експресия на ЕрСАМ антигена, независимо от типа на първичния тумор. Противотуморната *in vivo* активност на катумаксамаб е потвърдена в имунологично компрометиран модел на овариален карцином при мишки, при който развитието на тумора е забавено чрез интраперитонеално лечение с катумаксамаб и човешки мононуклеарни периферни кръвни клетки.

Клинична ефикасност

Ефикасността на катумаксамаб е доказана в две клинични проучвания фаза III. В тези клинични проучвания не са включвани пациенти, които не са от европейската раса.

IP-REM-AC-01

Основно фаза II/III, рандомизирано, отворено клинично проучване с две групи, обхващащо 258 пациенти със симптоматичен малигнен асцит, дължащ се на ЕрСАМ-позитивни карциноми, като 170 от тях са рандомизирани да получават лечение с катумаксамаб. При това проучване са сравнени парацентеза плус катумаксамаб спрямо само парацентеза (контрола).

Катумаксамаб е приложен на пациенти, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно, и които имат функционален статус по Karnofsky поне 60. Катумаксамаб е приложен като четири интраперитонеални инфузии в нарастващи дози 10, 20, 50 и 150 микрограма съответно в дни 0, 3, 7 и 10 (вж. точка 4.2). При основното проучване IP-REM-AC-01 98,1% от пациентите са хоспитализирани за период с медиана 11 дни.

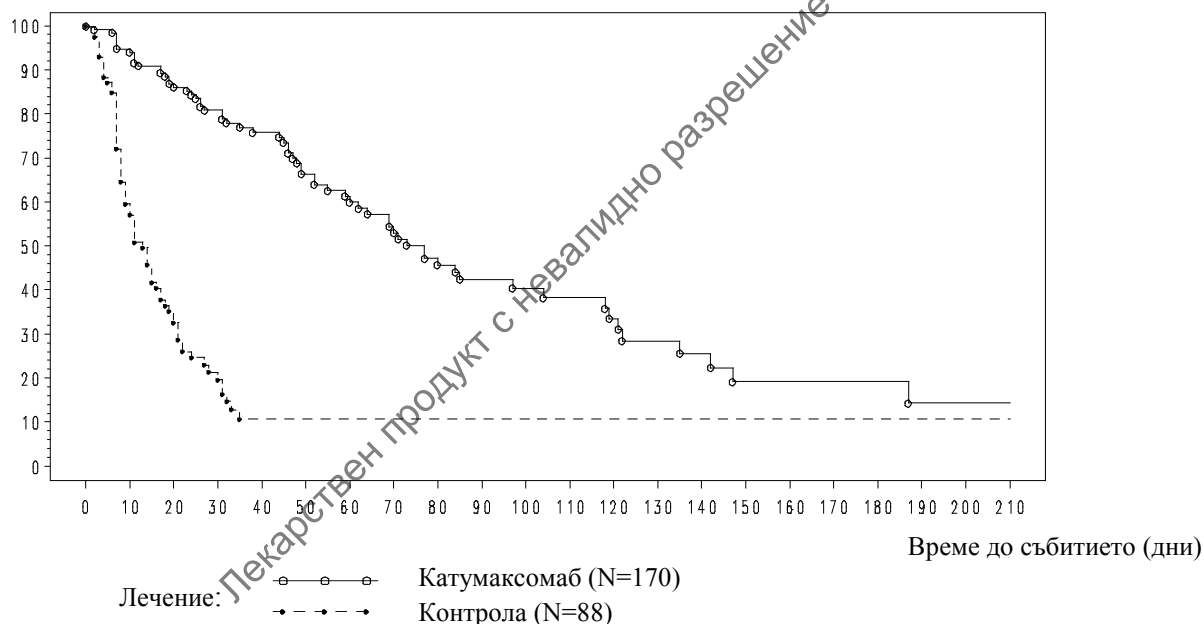
При това проучване първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без нужда от пункция, която представлява съставна крайна точка, дефинирана като времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита или до настъпване на смърт, което от двете настъпи по-рано. Резултатите за продължителността на преживяемост без нужда от пункция и за времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита, отчетени чрез медиани и коефициент на риск са представени на Таблица 3. Оценките по Kaplan-Meier за времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита са посочени на Фигура 1.

Таблица 3 Резултати за ефикасност (преживяемост без нужда от пункция и време до първата необходима терапевтична пункция на асцита) от проучването IP-REM-AC-01

Променлива	Парацетеза + катумаксомаб (N=170)	Парацетеза (контрола) (N=88)
Преживяемост без нужда от пункция		
Медиана на преживяемостта без нужда от пункция (дни)	44	11
95% CI за медианата (дни)	[31; 49]	[9; 16]
Коефициент на риск (КР)	0,310	
95% CI за КР	[0,228; 0,423]	
Време до първата необходима терапевтична пункция на асцита		
Медиана на времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита (дни)	77	13
95% CI за медианата (дни)	[62; 104]	[9; 17]
p-стойност (логаритмично преобразуван ренков тест)	< 0,0001	
Коефициент на риск (КР)	0,169	
95% CI за КР	[0,114; 0,251]	

Фигура 1 Оценки по Kaplan-Meier за времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита за проучването IP-REM-AC-01

Прогнозна вероятност за избягване на пункция (%)



N: брой пациенти в група с определено лечение

Ефикасността на лечението с парацетеза и катумаксомаб при пациенти с дължащ се на ЕрСАМ-позитивни карциноми малигнен асцит статистически достоверно превъзхожда тази на парацетеза самостоятелно по отношение на преживяемостта без нужда от пункция и времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита.

След приключване на проучването пациентите са допълнително наблюдавани до края на живота им за оценка на общата преживяемост (Таблица 4).

Таблица 4 Обща преживяемост при проучването IP-REM-AC-01 за фазата след проучването

	Парацетеза + катумаксомаб (N=170)	Парацетеза (контрола) (N=88)
Коефициент на риск (КР)	0,798	
95% CI за КР	[0,606; 1,051]	
6-месечна преживяемост	27,5%	17,1%
1-годишна преживяемост	11,4%	2,6%
Медиана на общата преживяемост (дни)	72	71
95% CI за медианата (дни)	[61; 98]	[54; 89]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,1064	

Общо 45 от 88 (51%) пациента в контролното рамо са прехвърлени за постигане на активно лечение с катумаксомаб.

IP-SAT-AC-03

В това потвърдително, рандомизирано, отворено фаза IIIb проучване с две групи с 219 пациенти с епителен рак със симптоматичен малигнен асцит, налагащ терапевтична пункция на асцита, изследва лечението с катумаксомаб плюс премедикация с 25 mg преднизолон спрямо самостоятелно приложение на катумаксомаб. Катумаксомаб е прилаган под формата на четири 3-часови интраперитонеални инфузии с постоянна скорост в дози от 10, 20, 50 и 150 микрограма съответно в ден 0, 3, 7 и 10, и в двете групи. Пациентската популация е съпоставима с тази на основното проучване.

За да се оцени влиянието на премедикацията с преднизолон върху безопасността и ефикасността, са изследвани първичната крайна точка за безопасност “съставен скор за безопасност” и съвместната първична крайна точка за ефикасност “преживяемост без нужда от пункция”.

Съставният скор за безопасност оценява честотата и тежестта на основните известни нежелани лекарствени реакции пирексия, гадене, повръщане и болка в корема в двете групи на лечение. Приложението на преднизолон като премедикация не води до намаляване на тези нежелани лекарствени реакции.

Първичната крайна точка за ефикасност, преживяемост без нужда от пункция, е съставна крайна точка, дефинирана като времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита или до смъртта, което настъпи първо (идентично на основното проучване).

Таблица 5 Резултати за ефикасност (преживяемост без нужда от пункция и време до първата необходима терапевтична пункция на асцита) на проучване IP-CAT-AC-03

Променлива	Катумаксомаб + преднизолон (N=111)	Катумаксомаб (N=108)	Обща популация (N=219)
Преживяемост без нужда от пункция			
Медиана на преживяемостта без нужда от пункция (дни)	30	37	35
95% CI за медианата (дни)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,402		
Коефициент на риск (КР) (Катумаксомаб спрямо Катумаксомаб + преднизолон)	1,130		
95% CI за КР	[0,845; 1,511]		
Време до първата необходима терапевтична пункция на асцита			
Медиана на времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита (дни)	78	102	97
95% CI за медианата (дни)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,599		
Коефициент на риск (КР) (Катумаксомаб спрямо Катумаксомаб + преднизолон)	0,901		
95% CI за КР	[0,608; 1,335]		

Като вторична крайна точка за ефикасност е оценена общата преживяемост (Таблица 6).

Таблица 6 Обща преживяемост в проучване IP-CAT-AC-03 във фазата след проучването

	Катумаксомаб + преднизолон (N=111)	Катумаксомаб (N=108)	Обща популация (N=219)
Медиана на общата преживяемост (дни)	124	86	103
95% CI за медианата (дни)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,186		
Коефициент на риск (КР) (Катумаксомаб спрямо Катумаксомаб + преднизолон)	1,221		
95% CI за КР	[0,907 ; 1,645]		

Имуногенност

Индуцирането на човешки противоишми (плъхове и/или мишки) антитела (НАМА/НАРА) е присъщ ефект на мишите моноклонални антитела. Най-новите данни за катумаксомаб, получени от основното проучване, показват, че само 5,6% от пациентите (7/124 пациенти) са НАМА-позитивни преди четвъртата инфузия. НАМА са открити при 94% от пациентите един месец след последната инфузия. Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност. Пациентите, при които са се развили НАМА 8 дни след лечението с катумаксомаб, са демонстрирали значително подобрене на клиничния резултат, измерен чрез преживяемостта без пункция, продължителността на интервала до следваща пункция и общата преживяемост, в сравнение с НАМА-негативните пациенти.

В едно предварително проучване, оценяващо втори цикъл на интраперитонеална инфузия на 10, 20, 50 и 150 микрограма катумаксомаб при 8 пациенти с малигнен асцит вследствие на карцином (IP-CAT-AC-04) ADA се открива във всички налични проби от асцит и плазма при скрининга. Пациентите остават ADA-позитивни по време на фазата на лечение и на проследяването. Въпреки предварително съществуващите стойности на ADA, всички пациенти са получили и 4-те инфузии на катумаксомаб. Медианата на времето на преживяемост без нужда от пункция е 47,5 дни, медианата на времето до първа терапевтична пункция 60,0 дни и медианата на общата преживяемост 406,5 дни. При всички пациенти са възникнали симптоми, свързани с начина на действие на катумаксомаб, с профил на безопасност, сравним по естеството си с първия цикъл на интраперитонеално лечение. Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на катумаксомаб по време на и след четири интраперитонеални инфузии на 10, 20, 50 и 150 микрограма катумаксомаб са изследвани при 13 пациенти със симптоматичен малигнен асцит, дължащ се на EpCAM-позитивни карциноми.

Вариабилността между отделните индивиди е голяма. Средната геометрична плазмена C_{max} е приблизително 0,5 ng/ml (граница 0 до 2,3) и средната геометрична плазмена AUC е приблизително 1,7 ден*ng/ml (граница \leq LLOQ (долна граница на количествено определяне) до 13,5). Средната геометрична на привидния терминален плазмен елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 2,5 дни (граница 0,7 до 17).

Катумаксомаб е откриваем в асцитната течност и в плазмата. При повечето пациенти концентрациите се повишават с броя на инфузиите и приложените дози. Има тенденция за спадане на плазмените нива, след достигане на максимум след всяко приложение.

Специални популации

Не са провеждани проучвания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на катумаксомаб при животински модели не е довело до никакви белези на абнормна или свързана с лекарството остра токсичност, или белези на локална непоносимост на мястото на инжектиране/инфузия. Тези наблюдения, обаче, имат ограничена стойност поради високата видова специфичност на катумаксомаб.

Не са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенност, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разреждане

Доказана е физическа и химическа стабилност на приготвения инфузионен разтвор в продължение на 48 часа при температура 2 до 8°C и в продължение на 24 часа при температура не по-висока от 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура 2 до 8°C, когато разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,1 ml концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I, силиконизирано) с бутало запушалка (бромбутилова гума) и система luer lock (силиконизиран полипропилен и поликарбонат) с капачка на върха (стирен-бутадиенова гума) с канюла; количество в опаковката - 1.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Изхвърляне

Няма специални изисквания.

Необходими консумативи и пособия

За разтварянето и прилагането на Removab трябва да се използват следните консумативи, понеже Removab е съвместим само с:

- полипропиленови спринцовки 50 ml
- полиетиленови перфузионни системи с вътрешен диаметър 1 mm и дължина 150 cm
- поликарбонатни инфузионни клапи / Y-конектори
- полиуретанови катетри, полиуретанови катетри със силиконово покритие

Допълнително са необходими:

- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Прецизна перфузионна помпа

Инструкции за разреждане преди прилагане

Removab трябва да се приготвя от медицински специалист при използване на подходяща асептична техника.

Външната повърхност на предварително напълнената спринцовка не е стерилна.

- В зависимост от дозата, съответното количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) се изтегля със спринцовка от 50 ml (Таблица 7).
- Допълнително в спринцовката от 50 ml се включва въздушен буфер от поне 3 ml.
- Отстранява се капачката от върха на предварително напълнената спринцовка с Removab като върхът на спринцовката е насочен нагоре.

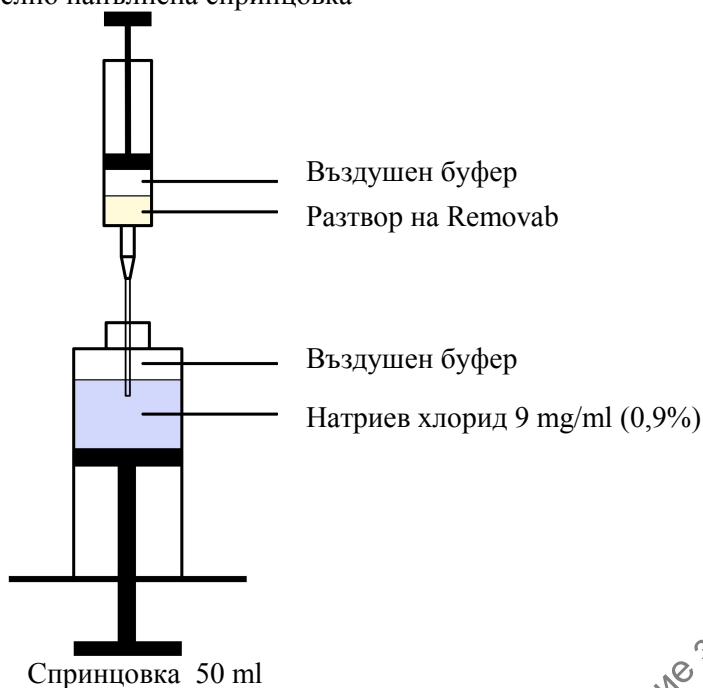
- Приложената канюла се прикрепва към предварително напълнената спринцовка с Removab. За всяка спринцовка се използва нова канюла.
- Канюлата на предварително напълнената спринцовка се въвежда през отвора на спринцовката от 50 ml, така че канюлата да е потопена в инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (Фигура 2).
- Цялото съдържание на спринцовката (Removab концентрат плюс въздушния буфер) се инжектира от предварително напълнената спринцовка директно в инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Буталото НЕ ТРЯБВА да се изтегля обратно за изплакване на предварително напълнената спринцовка, за да се избегне замърсяване и за да се гарантира инжектирането на точния обем.
- Спринцовката от 50 ml се затваря с капачка и леко да се разклати, за да се смеси разтвора. Всички въздушни мехурчета от спринцовката от 50 ml се отстраняват.
- Отлепващият се стикер, доставен на вътрешната страна на картонената кутия на Removab, показващ текста “Разреден Removab. Само за интраперитонеално приложение” трябва да се залепи на спринцовката от 50 ml с разредения Removab разтвор за интраперитонеална инфузия. Това е предпазна мярка, за да е сигурно, че Removab се влива само интраперитонеално.
- Спринцовката от 50 ml се поставя в инфузионната помпа.

Таблица 7 Приготвяне на разтвора за интраперитонеална инфузия Removab

Брой инфузии / Доза	Брой предварително напълнени спринцовки с Removab		Общ обем Removab концентрат за инфузионен разтвор	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	Краен обем за прилагане
	Предварително напълнена спринцовка 10 микрограма	Предварително напълнена спринцовка 50 микрограма			
1 ^{-ва} инфузия 10 микрограма	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 ^{-ра} инфузия 20 микрограма	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 ^{-та} инфузия 50 микрограма		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 ^{-та} инфузия 150 микрограма		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Фигура 2 Илюстрация на прехвърлянето на Removab от предварително напълнената спринцовка в спринцовка от 50 ml

Предварително напълнена спринцовка



Начин на прилагане

Катетърът за интраперитонеалното приложение трябва да се постави под ехографски контрол от лекар с опит в процедурите за интраперитонеално приложение. Катетърът се използва за дрениране на асцита и за инфузия на разределения Removab и инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) Препоръчва се катетърът да остане в коремната кухина по време на целия период на лечение. Може да бъде изваден в деня след последната инфузия.

Преди всяко прилагане на Removab асцитната течност трябва да бъде дренирана до спиране на спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4). След това преди всяко прилагане на Removab се вливат 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) с цел подпомагане разпределението на анти тялото в абдоминалната кухина.

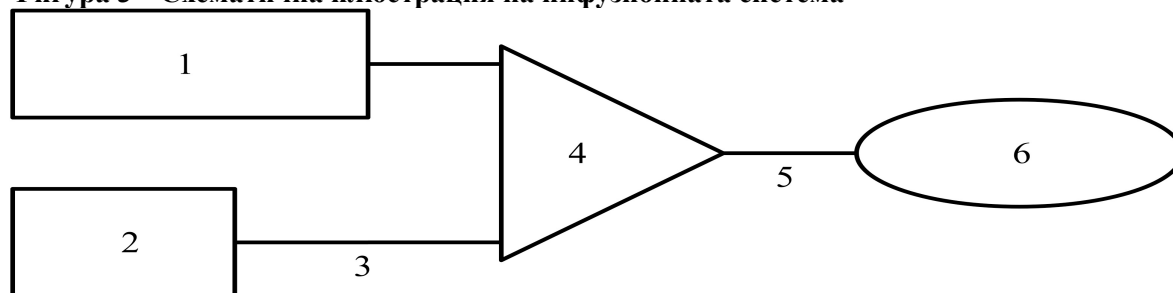
Removab трябва да се прилага интраперитонеално с продължителност на инфузията най-малко 3 часа чрез помпена система за постоянна инфузия, както е описано по-долу:

- Напълнената с разреден инфузионен разтвор Removab спринцовка от 50 ml се поставя в помпата.
- Свързаната към перфузора перфузионна система се напълва предварително с разределения инфузионен разтвор Removab. Трябва да се използва перфузионна система с вътрешен диаметър 1 mm и дължина 150 cm.
- Перфузионната система се свързва към Y-конектора.
- Успоредно с всяко прилагане на Removab се вливат 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през инфузионната клапа / Y-конектора в перфузионния извод на катетъра.
- Скоростта на помпата се наглася в зависимост от обема, който трябва да се приложи и планираното време на инфузия.
- Когато спринцовката от 50 ml, съдържаща разределения инфузионен разтвор на Removab се изпразни, тя се заменя със спринцовка от 50 ml, съдържаща 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до края на заплануваното време за инфузията за промиване на мъртвия обем, останал в перфузионната система (приблизително 2 ml) при непроменени

условия. Остатъкният инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) може да бъде изхвърлен.

- Катетърът се държи затворен до следващата инфузия.
- В деня след последната инфузия катетърът се дренира до спиране на спонтанното изтичане. След това катетърът може да бъде отстранен.

Фигура 3 Схематична илюстрация на инфузионната система



- 1 250 ml Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab разтвор за i.p. инфузия
- 3 Перфузионна система (вътрешен диаметър - 1 mm, дължина - 150 cm)
- 4 Инфузионна клапа
- 5 Перфузионен извод
- 6 Катетър

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/512/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 април 2009 г.

Дата на последно подновяване: 18 декември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Removab 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма катумаксомаб* (catumaxomab) в 0,5 ml разтвор, еквивалентни на 0,1 mg/ml.

*хибридно плъх-мишка IgG2 моноклонално антитяло, получено в плъх-мишка хибрид-хибридомна клетъчна линия

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Removab е показан за интраперитонеално лечение на малигнен асцит при възрастни с EpCAM-позитивни карциноми в случаи, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Removab трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в използването на антинеопластични лекарствени продукти.

Дозировка

Преди интраперитонеалната инфузия се препоръчва премедикация с аналгетични / антипиретични / нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Схемата на прилагане на Removab включва следните четири интраперитонеални инфузии:

1 ^{-ва} доза	10 микрограма в ден 0
2 ^{-ра} доза	20 микрограма в ден 3
3 ^{-та} доза	50 микрограма в ден 7
4 ^{-та} доза	150 микрограма в ден 10

Removab трябва да се прилага като интраперитонеална инфузия с постоянна скорост с продължителност най-малко 3 часа. При клинични проучвания са изследвани инфузии с продължителност 3 и 6 часа. За първата от четирите дози трябва да се обсъди продължителност на инфузията 6 часа, в зависимост от здравословното състояние на пациента.

Между дните с инфузии трябва да има интервал от поне два дена без инфузия. Интервалът от време между инфузиите може да бъде удължен в случай на поява на свързани с тях нежелани лекарствени реакции. Общата продължителност на периода на лечение не трябва да надвишава 20 дни.

Проследяване

Препоръчва се адекватно проследяване на пациентите след края на инфузията с Removab. При основното проучване пациентите са били проследявани в продължение на 24 часа след края на всяка инфузия.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са проучвани пациенти с по-тежко от умерено чернодробно увреждане и / или с повече от 70 % заемане на черния дроб от метастази, и / или тромбоза / запушване на порталната вена. За лечение на такива пациенти с Removab трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза / риск (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не са проучвани пациенти с по-тежко от умерено бъбречно увреждане. За лечение на такива пациенти с Removab трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Removab в педиатричната популация за разрешеното показание.

Начин на приложение

Removab трябва да се прилага **само** като **интраперитонеална инфузия**.

Removab **не трябва** да се прилага като интраперитонеален болус или по никакъв друг начин на приложение. За информация относно перфузорните системи, които трябва да се използват, вижте точка 4.4.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Преди прилагане на Removab концентратът за инфузионен разтвор трябва да се разрежда в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Разределеният инфузионен разтвор Removab се прилага интраперитонеално като инфузия с постоянна скорост чрез подходяща система с помпа.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към миши (от плъх и / или мишка) протеини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Removab **не трябва** да се прилага като болус или по никакъв друг начин освен интраперитонеално.

Симптоми, свързани с освобождаване на цитокини

Понеже свързването на катумаксомаб към имунни и туморни клетки инициира освобождаване на проинфламаторни и цитотоксични цитокини, по време на и след прилагането на Removab много често са съобщавани симптоми, свързани с цитокините като повишаване на температурата, гадене, повръщане и втрисане (вж. точка 4.8). Често се наблюдават диспнея и хипо- / хипертония. При клиничните проучвания с пациенти с малигнен асцит, преди инфузията на Removab рутинно е прилаган интравенозно парацетамол 1 000 mg за контрол на болката и температурата. Въпреки тази премедикация, при пациентите са се развили описаните

по-горе нежелани реакции с интензитет до 3-та степен според класификацията “Критерии за обща терминология на нежеланите реакции” (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) на Националния институт по ракови заболявания на САЩ (US National Cancer Institute), версия 3.0. Препоръчва се друга или допълнителна стандартна премедикация с аналгетични / антипиретични / нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Синдромът на системен възпалителен отговор (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS), който също така може да се прояви често поради механизма на действие на катумаксомаб, се развива обикновено в рамките на 24 часа след инфузията на Removab и се проявява със симптоми като повишаване на температурата, тахикардия, тахипнея и левкоцитоза (вж. точка 4.8). За ограничаване на риска е подходящо прилагането на стандартна терапия или премедикация напр. аналгетици / антипиретици / нестероидни противовъзпалителни средства.

Коремна болка

Има чести съобщения за коремна болка като нежелана лекарствена реакция. Приема се, че тази преходна реакция е отчасти следствие на интраперитонеалния път на въвеждане.

Функционално състояние и индекс на телесната маса (BMI)

Преди започване на лечението с Removab е необходимо пациентите да имат стабилно функционално състояние, дефинирано като индекс на телесната маса (BMI) >17 (следва да се определя след дрениране на асцитната течност) и индекс на Karnofsky >60.

Остри инфекции

Не се препоръчва прилагането на Removab при наличие на фактори, оказващи влияние върху имунната система и особено при остри инфекции.

Дрениране на асцита

Подходящите медицински мерки за дрениране на асцита са необходимо условие преди започване на лечението с Removab с цел осигуряване на стабилни циркулация и бъбречна функция. Това най-малко трябва да включва дрениране на асцита докато спре спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите и ако е необходимо - поддържаща заместителна терапия с кристалоидни и / или колоидни разтвори.

Пациенти с хемодинамична недостатъчност, отоци или хипопротеинемия

Преди всяко вливане на Removab, трябва да се направи оценка на кръвния обем, кръвните протеини, кръвното налягане, пулса и бъбречната функция. **Преди всяко вливане на Removab трябва да се овладеят състояния като хиповолемия, хипопротеинемия, хипотония, циркулаторна декомпенсация и остро бъбречно увреждане.**

Чернодробно увреждане или тромбоза / обструкция на порталната вена

Няма проучвания при пациенти с по-тежко от умерено чернодробно увреждане и / или с повече от 70% заемане на черния дроб от метастази и / или тромбоза / обструкция на порталната вена. Лечение с Removab на такива пациенти може да се обсъжда само след внимателна преценка на съотношението полза / риск.

Бъбречно увреждане

Не са проучвани пациенти с по-тежко от умерено бъбречно увреждане. За лечение на такива пациенти с Removab трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза / риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на катумаксомаб при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3)

Removab не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали катумаксомаб/метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати / да не се приложи терапията с Removab, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на катумаксомаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Removab повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, при които се проявяват симптоми, свързани с инфузията, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции са получени от интегриран анализ на безопасността, включващ 12 клинични проучвания. 728 пациенти са получили катумаксомаб интраперитонеално, 293 пациенти като 6-часова инфузия и 435 пациенти като 3-часова инфузия.

Общият профил на безопасност на Removab се характеризира със симптоми, свързани с освобождаване на цитокини и стомашно-чревни реакции.

Реакции, свързани с освобождаване на цитокини: SIRS - потенциално животозастрашаваща комбинация от тахикардия, фебрилитет и/или диспнея може да се развие в рамките на 24 часа след инфузията на катумаксомаб и отзвучава след прилагане на симптоматично лечение. Други реакции, свързани с освобождаване на цитокини като повишена температура, втрисане, гадене и повръщане, са много често съобщавани реакции, с интензивност 1-ва и 2-ра степен по СТСАЕ (US National Cancer Institute, версия 4.0). Тези симптоми отразяват механизма на действие на катумаксомаб и обикновено са напълно обратими..

Стомашно-чревните реакции като коремна болка, гадене, повръщане и диария, са много чести и се развиват най-често с интензивност 1-ва или 2-ра степен по СТСАЕ, като са наблюдавани и в по-високи степени и се повлияват от адекватно симптоматично лечение.

Профилът на безопасност на катумаксомаб при прилагане 3 часа, срещу 6 часа, като цяло е сравним по отношение на естеството, честотата и тежестта. Наблюдавана е по-голяма честота на някои нежелани лекарствени реакции при 3-часово приложение, включително втрисане и хипотония (степени 1 / 2), диария (всички степени) и умора (степени 1 / 2).

Списък на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

В Таблица 1 нежеланите реакции са изброени по органни класове. Групите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

Таблица 1 Нежелани реакции съобщавани при пациенти, лекувани с катумаксомаб

Инфекции и инфестации	
<i>Чести</i>	Инфекции
<i>Нечести</i>	Нодуларен васкулит*, свързани с устройството инфекции*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
<i>Чести</i>	Анемия*, лимфопения, левкоцитоза, неутрофилия
<i>Нечести</i>	Тромбоцитопения*, коагулопатия*
Нарушения на имунната система	
<i>Чести</i>	Синдром на отделяне на цитокини*, свръхчувствителност*.
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести</i>	Намален апетит* / анорексия, дехидратация*, хипокалиемия, хипоалбуминемия, хипонатриемия*, хипокалциемия*, хипопротеинемия
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Безпокойство, безсъние
Нарушения на нервната система	
<i>Чести</i>	Главоболие, замаяност
<i>Нечести</i>	Конвулсии*
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Чести</i>	Световъртеж
Сърдечни нарушения	
<i>Чести</i>	Тахикардия*, вкл. синусова тахикардия
Съдови нарушения	
<i>Чести</i>	Хипотония*, хипертония*, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Чести</i>	Диспнея*, плеврален излив*, кашлица
<i>Нечести</i>	Белодробна тромбоемболия*, хипоксия*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Коремна болка*, гадене*, повръщане*, диария*
<i>Чести</i>	Констипация*, диспепсия, раздуване на корема, субилеус*, флатуленция, стомашни нарушения, илеус*, гастроэзофагеален рефлукс, сухота в устата
<i>Нечести</i>	Стомашно-чревен кръвоизлив*, чревна обструкция*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Чести</i>	Холангиит*, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Чести</i>	Обрив*, еритем*, хиперхидроза, сърбеж
<i>Нечести</i>	Кожна реакция*, алергичен дерматит*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Чести</i>	Болки в гърба, миалгия, артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Чести</i>	Протеинурия
<i>Нечести</i>	Остра бъбречна недостатъчност*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много чести</i>	Пирексия*, умора*, втрисане*
<i>Чести</i>	Болка, астения*, синдром на системен възпалителен отговор*, отоци, вкл. периферни отоци*, общо влошаване на здравето*, болка в гърдите, грипозно заболяване, неразположение*, еритем около катетъра
<i>Нечести</i>	Екстравазация*, възпаление на мястото на приложение*

* съобщавани са и като тежки нежелани реакции.

За подчертаните вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Използвани са следните дефиниции на СТСАЕ критериите на Националния институт по ракови заболявания на САЩ (версия 4.0):

СТСАЕ степен 1 = леки, СТСАЕ степен 2 = умерени, СТСАЕ степен 3 = тежки, СТСАЕ степен 4 = животозастрашаващи

Симптоми, с по-висока интензивност, свързани с освобождаване на цитокини

При 5,1% от пациентите пирексията е достигнала интензивност от степен 3 по СТСАЕ, също и при синдрома на освобождаване на цитокини (1,0%), втрисането (0,8%), гаденето (3,4%), повръщането (4,4%), диспнеята (1,6%) и хипо-/хипертонията (2,1% / 0,8%). Има съобщения за диспнея при един пациент (0,1%) и за хипотония при 3 пациента (0,4%) с интензивност от степен 4 по СТСАЕ. Симптомите болка и пирексия могат да бъдат облекчени или избегнати чрез прилагане на премедикация (вж. точки 4.2 и 4.4).

Синдром на системен възпалителен отговор (SIRS)

При 3,8% от пациентите в рамките на 24 часа след инфузията на катумаксомаб са наблюдавани симптоми на SIRS. При трима пациенти (0,4%) е наблюдавана интензивност от степен 4 по СТСАЕ. Тези реакции са отзвучали след прилагане на симптоматично лечение.

Коремна болка

При 43,7% от пациентите е съобщено за коремна болка като нежелана лекарствена реакция, достигаща до 3-та степен при 8,2% от пациентите, която е отзвучала след прилагане на симптоматично лечение.

Чернодробни ензими

Преходно повишаване на чернодробните ензими е наблюдавано често след приложение на Removab. По принцип промените в лабораторните показатели са клинично значими и се връщат към изходно ниво след края на лечението.

Само в случай на клинично значимо или персистиращо повишение трябва да се обмисли допълнителна диагностика или терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Пациентите, на които е приложен катумаксомаб в доза по-висока от препоръчителната, са имали по тежки (3-та степен) нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC09.

Механизъм на действие

Катумаксомаб представлява трифункционално хибридно плъх-мишка антитяло, което е специфично насочено срещу адхезионната молекула на епителиалните клетки (epithelial cell adhesion molecule - ЕрСАМ) и CD3 антигена.

ЕрСАМ антигенът е свръхекспресиран при повечето карциноми (Таблица 2). CD3 се експресира по зрелите Т-клетки като компонент на Т-клетъчния рецептор. Третото функционално свързващо място във Fc-участъка на катумаксомаб определя възможността за взаимодействие с аксесорни имунни клетки чрез Fcγ рецептори.

Благодарение на свързващите свойства на катумаксомаб туморните клетки, Т-клетките и аксесорните имунни клетки идват в непосредствена близост. По този начин се отключва

едновременна имунна реакция срещу туморните клетки, която включва различни механизми на действие като активация на Т-клетките, антияло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) и фагоцитоза. Това води до разрушаване на туморните клетки.

Таблица 2 Експресия на ЕрСАМ при най-значимите типове рак, водещи до асцит

Тип рак	Литературни данни		Ретроспективни данни от проучване IP-CAT-AC-03
	Процент тумори, експресиращи ЕрСАМ	Процент ЕрСАМ позитивни изливи	Процент ЕрСАМ позитивни изливи
Овариален	90-92	79-100	98
На стомаха	96	75-100	100
На дебелото черво	100	87-100	100
На панкреаса	98	83-100	80
На гърдата	45*-81	71-100	86
Ендометриален	94	100	100

*= лобуларен рак на гърдата

Фармакодинамични ефекти

Антитуморната активност на катумаксаб е доказана *in vitro* и *in vivo*. Наблюдавано е ефективно, медирано от катумаксаб, убиване на туморните клетки *in vitro* при таргетни клетки с ниска и висока експресия на ЕрСАМ антигена, независимо от типа на първичния тумор. Противотуморната *in vivo* активност на катумаксаб е потвърдена в имунологично компрометиран модел на овариален карцином при мишки, при който развитието на тумора е забавено чрез интраперитонеално лечение с катумаксаб и човешки мононуклеарни периферни кръвни клетки.

Клинична ефикасност

Ефикасността на катумаксаб е доказана в две клинични проучвания фаза III. В тези клинични проучвания не са включвани пациенти, които не са от европейската раса.

IP-REM-AC-01

Основно фаза II/III, рандомизирано, отворено клинично проучване с две групи, обхващащо 258 пациенти със симптоматичен малигнен асцит, дължащ се на ЕрСАМ-позитивни карциноми, като 170 от тях са рандомизирани да получават лечение с катумаксаб. При това проучване са сравнени парацентеза плус катумаксаб спрямо само парацентеза (контрола).

Катумаксаб е приложен на пациенти, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно, и които имат функционален статус по Karnofsky поне 60. Катумаксаб е приложен като четири интраперитонеални инфузии в нарастващи дози 10, 20, 50 и 150 микрограма съответно в дни 0, 3, 7 и 10 (вж. точка 4.2). При основното проучване IP-REM-AC-01 98,1% от пациентите са хоспитализирани за период с медиана 11 дни.

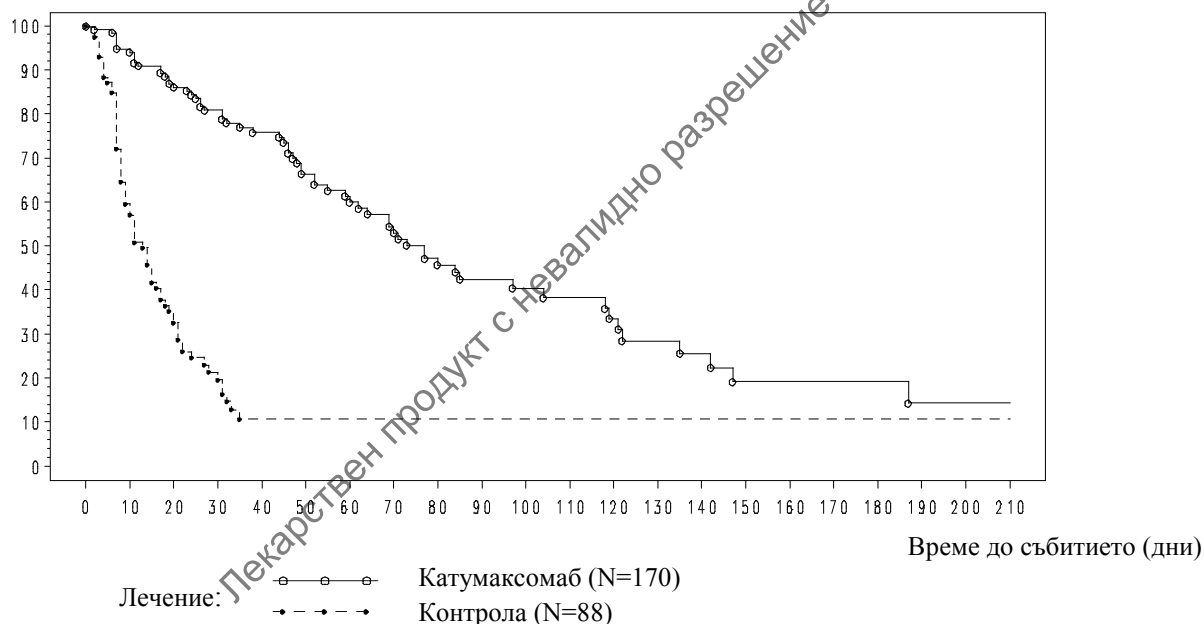
При това проучване първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без нужда от пункция, която представлява съставна крайна точка, дефинирана като времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита или до настъпване на смърт, което от двете настъпи по-рано. Резултатите за продължителността на преживяемост без нужда от пункция и за времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита, отчетени чрез медиани и коефициент на риск са представени на Таблица 3. Оценките по Kaplan-Meier за времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита са посочени на Фигура 1.

Таблица 3 Резултати за ефикасност (преживяемост без нужда от пункция и време до първата необходима терапевтична пункция на асцита) от проучването IP-REM-AC-01

Променлива	Парацентеза + катумаксомаб (N=170)	Парацентеза (контрола) (N=88)
Преживяемост без нужда от пункция		
Медиана на преживяемостта без нужда от пункция (дни)	44	11
95% CI за медианата (дни)	[31; 49]	[9; 16]
Коефициент на риск (КР)	0,310	
95% CI за КР	[0,228; 0,423]	
Време до първата необходима терапевтична пункция на асцита		
Медиана на времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита (дни)	77	13
95% CI за медианата (дни)	[62; 104]	[9; 17]
p-стойност (логаритмично преобразуван ренков тест)	< 0,0001	
Коефициент на риск (КР)	0,169	
95% CI за КР	[0,114; 0,251]	

Фигура 1 Оценки по Kaplan-Meier за времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита за проучването IP-REM-AC-01

Прогнозна вероятност за избягване на пункция (%)



N: брой пациенти в група с определено лечение

Ефикасността на лечението с парацентеза и катумаксомаб при пациенти с дължащ се на ЕрСАМ-позитивни карциноми малигнен асцит статистически достоверно превъзхожда тази на парацентеза самостоятелно по отношение на преживяемостта без нужда от пункция и времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита.

След приключване на проучването пациентите са допълнително наблюдавани до края на живота им за оценка на общата преживяемост (Таблица 4).

Таблица 4 Обща преживяемост при проучването IP-REM-AC-01 за фазата след проучването

	Парацетеза + катумаксомаб (N=170)	Парацетеза (контрола) (N=88)
Коефициент на риск (КР)	0,798	
95% CI за КР	[0,606; 1,051]	
6-месечна преживяемост	27,5%	17,1%
1-годишна преживяемост	11,4%	2,6%
Медиана на общата преживяемост (дни)	72	71
95% CI за медианата (дни)	[61; 98]	[54; 89]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,1064	

Общо 45 от 88 (51%) пациента в контролното рамо са прехвърлени за постигане на активно лечение с катумаксомаб.

IP-SAT-AC-03

В това потвърдително, рандомизирано, отворено фаза IIIb проучване с две групи с 219 пациенти с епителен рак със симптоматичен малигнен асцит, налагащ терапевтична пункция на асцита, изследва лечението с катумаксомаб плюс премедикация с 25 mg преднизолон спрямо самостоятелно приложение на катумаксомаб. Катумаксомаб е прилаган под формата на четири 3-часови интраперитонеални инфузии с постоянна скорост в дози от 10, 20, 50 и 150 микрограма съответно в ден 0, 3, 7 и 10, и в двете групи. Пациентската популация е съпоставима с тази на основното проучване.

За да се оцени влиянието на премедикацията с преднизолон върху безопасността и ефикасността, са изследвани първичната крайна точка за безопасност “съставен скор за безопасност” и съвместната първична крайна точка за ефикасност “преживяемост без нужда от пункция”.

Съставният скор за безопасност оценява честотата и тежестта на основните известни нежелани лекарствени реакции пирексия, гадене, повръщане и болка в корема в двете групи на лечение. Приложението на преднизолон като премедикация не води до намаляване на тези нежелани лекарствени реакции.

Първичната крайна точка за ефикасност, преживяемост без нужда от пункция, е съставна крайна точка, дефинирана като времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита или до смъртта, което настъпи първо (идентично на основното проучване).

Таблица 5 Резултати за ефикасност (преживяемост без нужда от пункция и време до първата необходима терапевтична пункция на асцита) на проучване IP-CAT-AC-03

Променлива	Катумаксомаб + преднизолон (N=111)	Катумаксомаб (N=108)	Обща популация (N=219)
Преживяемост без нужда от пункция			
Медиана на преживяемостта без нужда от пункция (дни)	30	37	35
95% CI за медианата (дни)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,402		
Коефициент на риск (КР) (Катумаксомаб спрямо Катумаксомаб + преднизолон)	1,130		
95% CI за КР	[0,845; 1,511]		
Време до първата необходима терапевтична пункция на асцита			
Медиана на времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита (дни)	78	102	97
95% CI за медианата (дни)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,599		
Коефициент на риск (КР) (Катумаксомаб спрямо Катумаксомаб + преднизолон)	0,901		
95% CI за КР	[0,608; 1,335]		

Като вторична крайна точка за ефикасност е оценена общата преживяемост (Таблица 6).

Таблица 6 Обща преживяемост в проучване IP-CAT-AC-03 във фазата след проучването

	Катумаксомаб + преднизолон (N=111)	Катумаксомаб (N=108)	Обща популация (N=219)
Медиана на общата преживяемост (дни)	124	86	103
95% CI за медианата (дни)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-стойност (логаритмично преобразуван рангов тест)	0,186		
Коефициент на риск (КР) (Катумаксомаб спрямо Катумаксомаб + преднизолон)	1,221		
95% CI за КР	[0,907 ; 1,645]		

Имуногенност

Индуцирането на човешки противоишми (плъхове и/или мишки) антитела (НАМА/НАРА) е присъщ ефект на мишите моноклонални антитела. Най-новите данни за катумаксомаб, получени от основното проучване, показват, че само 5,6% от пациентите (7/124 пациенти) са НАМА-позитивни преди четвъртата инфузия. НАМА са открити при 94% от пациентите един месец след последната инфузия. Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност. Пациентите, при които са се развили НАМА 8 дни след лечението с катумаксомаб, са демонстрирали значително подобрене на клиничния резултат, измерен чрез преживяемостта без пункция, продължителността на интервала до следваща пункция и общата преживяемост, в сравнение с НАМА-негативните пациенти.

В едно предварително проучване, оценяващо втори цикъл на интраперитонеална инфузия на 10, 20, 50 и 150 микрограма катумаксомаб при 8 пациенти с малигнен асцит вследствие на карцином (IP-CAT-AC-04) ADA се открива във всички налични проби от асцит и плазма при скрининга. Пациентите остават ADA-позитивни по време на фазата на лечение и на проследяването. Въпреки предварително съществуващите стойности на ADA, всички пациенти са получили и 4-те инфузии на катумаксомаб. Медианата на времето на преживяемост без нужда от пункция е 47,5 дни, медианата на времето до първа терапевтична пункция 60,0 дни и медианата на общата преживяемост 406,5 дни. При всички пациенти са възникнали симптоми, свързани с начина на действие на катумаксомаб, с профил на безопасност, сравним по естеството си с първия цикъл на интраперитонеално лечение. Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на катумаксомаб по време на и след четири интраперитонеални инфузии на 10, 20, 50 и 150 микрограма катумаксомаб са изследвани при 13 пациенти със симптоматичен малигнен асцит, дължащ се на EpCAM-позитивни карциноми.

Вариабилността между отделните индивиди е голяма. Средната геометрична плазмена C_{max} е приблизително 0,5 ng/ml (граница 0 до 2,3) и средната геометрична плазмена AUC е приблизително 1,7 ден*ng/ml (граница \leq LLOQ (долна граница на количествено определяне) до 13,5). Средната геометрична на привидния терминален плазмен елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 2,5 дни (граница 0,7 до 17).

Катумаксомаб е откриваем в асцитната течност и в плазмата. При повечето пациенти концентрациите се повишават с броя на инфузиите и приложените дози. Има тенденция за спадане на плазмените нива, след достигане на максимум след всяко приложение.

Специални популации

Не са провеждани проучвания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на катумаксомаб при животински модели не е довело до никакви белези на абнормна или свързана с лекарството остра токсичност, или белези на локална непоносимост на мястото на инжектиране/инфузия. Тези наблюдения, обаче, имат ограничена стойност поради високата видова специфичност на катумаксомаб.

Не са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенност, репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разреждане

Доказана е физическа и химическа стабилност на приготвения инфузионен разтвор в продължение на 48 часа при температура 2 до 8°C и в продължение на 24 часа при температура не по-висока от 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура 2 до 8°C, когато разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I, силиконизирано) с бутало запушалка (бромбутилова гума) и система luer lock (силиконизиран полипропилен и поликарбонат) с капачка на върха (стирен-бутадиенова гума) с канюла; количество в опаковката - 1.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Изхвърляне

Няма специални изисквания.

Необходими консумативи и пособия

За разтварянето и прилагането на Removab трябва да се използват следните консумативи, понеже Removab е съвместим само с:

- полипропиленови спринцовки 50 ml
- полиетиленови перфузионни системи с вътрешен диаметър 1 mm и дължина 150 cm
- поликарбонатни инфузионни клапи / Y-конектори
- полиуретанови катетри, полиуретанови катетри със силиконово покритие

Допълнително са необходими:

- Инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- Прецизна перфузионна помпа

Инструкции за разреждане преди прилагане

Removab трябва да се приготвя от медицински специалист при използване на подходяща асептична техника.

Външната повърхност на предварително напълнената спринцовка не е стерилна.

- В зависимост от дозата, съответното количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) се изтегля със спринцовка от 50 ml (Таблица 7).
- Допълнително в спринцовката от 50 ml се включва въздушен буфер от поне 3 ml.
- Отстранява се капачката от върха на предварително напълнената спринцовка с Removab като върхът на спринцовката е насочен нагоре.

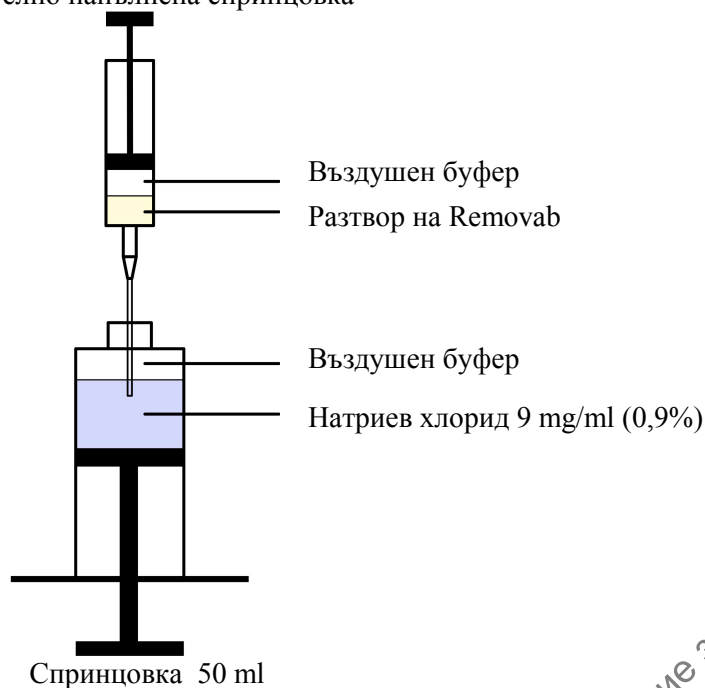
- Приложената канюла се прикрепва към предварително напълнената спринцовка с Removab. За всяка спринцовка се използва нова канюла.
- Канюлата на предварително напълнената спринцовка се въвежда през отвора на спринцовката от 50 ml, така че канюлата да е потопена в инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (Фигура 2).
- Цялото съдържание на спринцовката (Removab концентрат плюс въздушния буфер) се инжектира от предварително напълнената спринцовка директно в инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Буталото НЕ ТРЯБВА да се изтегля обратно за изплакване на предварително напълнената спринцовка, за да се избегне замърсяване и за да се гарантира инжектирането на точния обем.
- Спринцовката от 50 ml се затваря с капачка и леко да се разклати, за да се смеси разтвора. Всички въздушни мехурчета от спринцовката от 50 ml се отстраняват.
- Отлепващият се стикер, доставен на вътрешната страна на картонената кутия на Removab, показващ текста “Разреден Removab. Само за интраперитонеално приложение” трябва да се залепи на спринцовката от 50 ml с разредения Removab разтвор за интраперитонеална инфузия. Това е предпазна мярка, за да е сигурно, че Removab се влива само интраперитонеално.
- Спринцовката от 50 ml се поставя в инфузионната помпа.

Таблица 7 Приготвяне на разтвора за интраперитонеална инфузия Removab

Брой инфузии / Доза	Брой предварително напълнени спринцовки с Removab		Общ обем Removab концентрат за инфузионен разтвор	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	Краен обем за прилагане
	Предварително напълнена спринцовка 10 микрограма	Предварително напълнена спринцовка 50 микрограма			
1 ^{-ва} инфузия 10 микрограма	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 ^{-ра} инфузия 20 микрограма	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 ^{-та} инфузия 50 микрограма		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 ^{-та} инфузия 150 микрограма		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Фигура 2 Илюстрация на прехвърлянето на Removab от предварително напълнената спринцовка в спринцовка от 50 ml

Предварително напълнена спринцовка



Начин на прилагане

Катетърът за интраперитонеалното приложение трябва да се постави под ехографски контрол от лекар с опит в процедурите за интраперитонеално приложение. Катетърът се използва за дрениране на асцита и за инфузия на разределения Removab и инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) Препоръчва се катетърът да остане в коремната кухина по време на целия период на лечение. Може да бъде изваден в деня след последната инфузия.

Преди всяко прилагане на Removab асцитната течност трябва да бъде дренирана до спиране на спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4). След това преди всяко прилагане на Removab се вливат 500 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) с цел подпомагане разпределението на анти тялото в абдоминалната кухина.

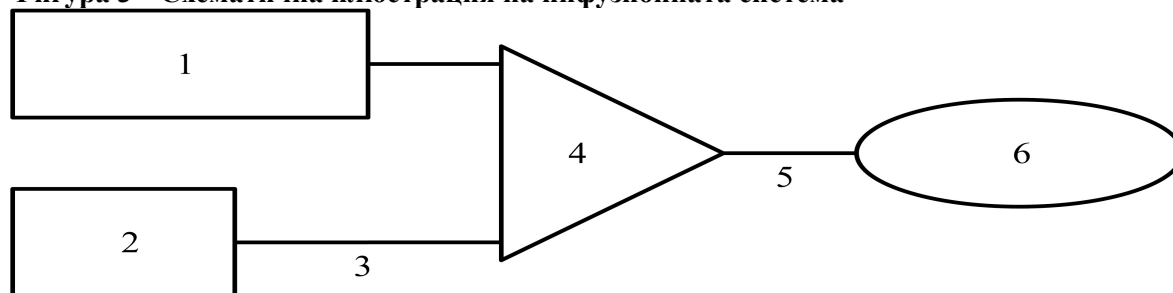
Removab трябва да се прилага интраперитонеално с продължителност на инфузията най-малко 3 часа чрез помпена система за постоянна инфузия, както е описано по-долу:

- Напълнената с разреден инфузионен разтвор Removab спринцовка от 50 ml се поставя в помпата.
- Свързаната към перфузора перфузионна система се напълва предварително с разределения инфузионен разтвор Removab. Трябва да се използва перфузионна система с вътрешен диаметър 1 mm и дължина 150 cm.
- Перфузионната система се свързва към Y-конектора.
- Успоредно с всяко прилагане на Removab се вливат 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) през инфузионната клапа / Y-конектора в перфузионния извод на катетъра.
- Скоростта на помпата се наглася в зависимост от обема, който трябва да се приложи и планираното време на инфузия.
- Когато спринцовката от 50 ml, съдържаща разределения инфузионен разтвор на Removab се изпразни, тя се заменя със спринцовка от 50 ml, съдържаща 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до края на заплануваното време за инфузията за промиване на мъртвия обем, останал в перфузионната система (приблизително 2 ml) при непроменени

условия. Остатъкният инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) може да бъде изхвърлен.

- Катетърът се държи затворен до следващата инфузия.
- В деня след последната инфузия катетърът се дренира до спиране на спонтанното изтичане. След това катетърът може да бъде отстранен.

Фигура 3 Схематична илюстрация на инфузионната система



- 1 250 ml Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab разтвор за i.p. инфузия
- 3 Перфузионна система (вътрешен диаметър - 1 mm, дължина - 150 cm)
- 4 Инфузионна клапа
- 5 Перфузионен извод
- 6 Катетър

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/512/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 април 2009 г.

Дата на последно подновяване: 18 декември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ц

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ПИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка: Removab 10 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Removab 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 микрограма катумаксамаб в 0,1 ml разтвор, еквивалентни на 0,1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
1 стерилна канюла

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интраперитонеално приложение, след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/512/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер: Removab 10 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Removab 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксамаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neovii Biotech GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

1 предварително напълнена спринцовка

Само за интраперитонеално приложение, след разреждане. Преди употреба прочетете листовката.

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Предварително напълнена спринцовка: Removab 10 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Removab 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксаб
Само за интраперитонеално приложение, след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,1 ml

6. ДРУГО

Neovii Biotech GmbH

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка: Removab 50 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Removab 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксомаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма катумаксомаб в 0,5 ml разтвор, еквивалентни на 0,1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
1 стерилна канюла

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интраперитонеално приложение, след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/512/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер: Removab 50 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Removab 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксамаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Neovii Biotech GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

1 предварително напълнена спринцовка

Само за интраперитонеално приложение, след разреждане. Преди употреба прочетете листовката.

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Предварително напълнена спринцовка: Removab 50 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Removab 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксаб
Само за интраперитонеално приложение, след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Neovii Biotech GmbH

**ПРЕДУПРЕДИТЕЛЕН ТЕКСТ ЗА ОТЛЕПВАЩИЯ СЕ СТИКЕР, КОЙТО СЕ ПОСТАВЯ
ВЪРХУ СПРИНЦОВКА ОТ 50 ml, СЪДЪРЖАЩА РАЗРЕДЕН REMOVAB
ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР**

(Част от външната картонена опаковка)

Разреден Removab.

Само за интраперитонеално приложение.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Removab 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор катумаксамаб (catumaxomab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Removab и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Removab
3. Как да използвате Removab
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Removab
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Removab и за какво се използва

Removab съдържа активното вещество катумаксамаб - моноклонално антитяло. То разпознава един протеин по повърхността на раковите клетки и активира имунната система за унищожаването им.

Removab се използва за лечение на малигнен асцит, в случаи, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно. Малигненият асцит представлява натрупване на течност в коремната кухина (перитонеалната кухина), като резултат от някои видове рак.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Removab

Не използвайте Removab

- Ако сте алергични към катумаксамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако сте алергични към миши протеини (от мишка или плъх).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Removab. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако имате някое от следните:

- задържана течност в коремната кухина
- студени ръце и крака, примаяване, затруднения при уриниране, учестен пулс и слабост (симптоми на намален обем на кръвта)
- наддаване на тегло, слабост, задух и задържане на течности (симптоми на ниски нива на белтъчините в кръвта)
- чувство за замаяване и припадък (симптоми на понижено кръвно налягане)
- проблеми със сърцето и кръвообращението
- бъбречни или чернодробни проблеми

- инфекция

Преди да започнете да използвате Removab Вашият лекар ще провери:

- Вашият индекс на телесната маса (ИТМ), който зависи от Вашия ръст и тегло
- Вашият индекс на Карнофски, показател за общото Ви състояние

Необходимо е да имате ИТМ над 17 (след дренирането на асцитната течност) и индекс на Карнофски над 60, за да можете да използвате това лекарство.

Свързаните с инфузията нежелани реакции и коремната болка са много чести (вж. точка 4). Ще Ви дадат други лекарства за намаляване на температурата, болката и възпалението, причинени от Removab (вж. точка 3).

Деца и юноши

Removab не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 годишна възраст.

Други лекарства и Removab

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да използвате Removab, ако сте бременна, освен ако не е абсолютно необходимо.

Шофиране и работа с машини

Ако по време на прилагане на Removab или след това при Вас се проявят нежелани реакции като замаяност или втрисане, не трябва да шофирате или да използвате машини до отзвучаването им.

3. Как да използвате Removab

Removab ще Ви бъде прилаган под наблюдението на квалифициран лекар с опит в лечението на ракови заболявания. След инфузията с Removab ще бъдете под наблюдение по решение на Вашия лекар.

Преди началото и по време на лечението е възможно да Ви дадат някои други лекарства за понижаване на температурата, болката или възпалението, причинени от Removab.

Removab се прилага като 4 интраперитонеални инфузии в покачващи се дози (10, 20, 50 и 150 микрограма), с поне 2 календарни дни без инфузии помежду им (например ще Ви приложат инфузия на дни 0, 3, 7, 10). Инфузиите трябва да се прилагат с постоянна скорост с продължителност от поне 3 часа. Общата продължителност на лечението не трябва да надхвърля 20 дни.

Ще Ви бъде поставен катетър в коремната кухина (интраперитонеален катетър) за целия период на лечение до деня на последната инфузия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите сериозни нежелани реакции на Removab са нежелани реакции, свързани с инфузията и такива, свързани със стомашно-чревната система (стомах и черва).

Нежелани реакции, свързани с инфузията

По време на и след инфузия на Removab повече от 1 на 10 пациенти (много често) вероятно ще получат нежелани реакции, свързани с инфузията. Най-честите нежелани реакции, свързани с инфузията, повечето от които са леки до умерени, са висока температура, втрисане, прилошаване и повръщане.

Ако възникнат такива симптоми, уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Вашият лекар може да прецени да намали скоростта на инфузията на Removab или да Ви даде допълнително лечение за намаляване на тези симптоми.

При до 4 на 100 пациенти може да се развие комплекс от симптоми, включително много учестен пулс, висока температура и задух. Тези симптоми възникват предимно в рамките на 24 часа след инфузия на Removab и могат да станат животозастрашаващи, но могат да се лекуват добре с допълнителна терапия.

Ако възникнат такива симптоми, уведомете веднага лекар, тъй като тези нежелани реакции налагат незабавно внимание и лечение.

Нежелани реакции, свързани със стомашно-чревната система

Стомашно-чревни реакции като болка в корема, прилошаване, повръщане и диария възникват при повече от 1 на 10 пациенти (много често), но са предимно леки до умерени и отговарят добре на допълнително лечение.

Ако възникнат такива симптоми, уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Вашият лекар може да прецени да намали скоростта на инфузията на Removab или да Ви даде допълнително лечение за намаляване на тези симптоми.

Други сериозни нежелани реакции

Много чести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- Умора

Чести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Загуба на апетит
- Обезводняване
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия)
- Понижени нива на калция и натрия в кръвта
- Много учестен пулс
- Високо или ниско кръвно налягане
- Коремна болка, съпроводена от затруднено изхождане или невъзможност за такова, запек
- Задух
- Натрупване на течност около белите дробове, което предизвиква гръдна болка и задух
- Възпаление на жлъчните пътища
- Зачервяване на кожата, обрив
- Много учестен пулс, повишена температура, задух, чувство за слабост или замаяност
- Комплекс от реакции, дължащи се на освобождаване на посредници на възпалението
- Влошаване на общото здравословно състояние, общо неразположение и слабост
- Задържане на течности
- Свръхчувствителност

Нечести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

- Бучки под кожата по задната страна на краката, които е възможно да се разявят и да оставят белези
- Възпаление и болка, или парене и боцкане в областта около катетъра
- Намаляване на броя на тромбоцитите, проблеми с кръвосъсирването

- Кървене в стомаха или червата, проявяващо се с повръщане на кръв или отделяне на червени или черни изпражнения
- Реакция от страна на кожата, тежки алергични кожни реакции (дерматит)
- Припадъци
- Белодробни проблеми, включващи тромби в белите дробове
- Ниски нива на кислород в кръвта
- Тежки бъбречни проблеми
- Екстравазация (нежелано изтичане на прилагания лекарствен продукт от интраперитонеалната катетърна система в околните тъкани)

Ако възникнат такива проблеми, уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Някои от тези нежелани реакции могат да налагат лечение.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Болка
- Намаляване или повишаване на броя на белите кръвни клетки
- Понижени нива на калия в кръвта
- Понижени нива на белтъчините в кръвта
- Повишаване на билирубина в кръвта
- Усещане за световъртеж
- Лошо храносмилане, проблеми със стомаха, киселини, усещане за подуване, отделяне на газове, сухота в устата
- Грипоподобни симптоми
- Замайност или главоболие
- Болка в гърдите
- Засилено потоотделяне
- Инфекции
- Повишени нива на белтък в урината
- Болки в гърба, болки в мускулите и ставите
- Безпокойство и трудно заспиване
- Сърбящ обрив или уртикария
- Зачервяване на кожата в областта около катетъра
- Зачервяване
- Кашлица

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Removab

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва веднага.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Removab

- Активното вещество е катумаксамаб (10 микрограма в 0,1 ml, еквивалентни на 0,1 mg/ml).
- Другите съставки са натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда Removab и какво съдържа опаковката

Removab се предлага като бистър и безцветен концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка с канюла. Количество в опаковката - 1.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За информация относно разреждането и прилагането на Removab, моля вижте точка 6.6 от Кратката характеристика на продукта (КХП), приложена съответно към всяка опаковка Removab 10 микрограма и Removab 50 микрограма.

Листовка: информация за пациента

Removab 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор катумаксомаб (catumaxomab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Removab и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Removab
3. Как да използвате Removab
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Removab
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Removab и за какво се използва

Removab съдържа активното вещество катумаксомаб - моноклонално антителио. То разпознава един протеин по повърхността на раковите клетки и активира имунната система за унищожаването им.

Removab се използва за лечение на малигнен асцит, в случаи, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно. Малигненият асцит представлява натрупване на течност в коремната кухина (перитонеалната кухина), като резултат от някои видове рак.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Removab

Не използвайте Removab

- Ако сте алергични към катумаксомаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако сте алергични към миши протеини (от мишка или плъх).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Removab. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако имате някое от следните:

- задържана течност в коремната кухина
- студени ръце и крака, примаяване, затруднения при уриниране, учестен пулс и слабост (симптоми на намален обем на кръвта)
- наддаване на тегло, слабост, задух и задържане на течности (симптоми на ниски нива на белтъчините в кръвта)
- чувство за замаяване и припадък (симптоми на понижено кръвно налягане)
- проблеми със сърцето и кръвообращението
- бъбречни или чернодробни проблеми

- инфекция

Преди да започнете да използвате Removab Вашият лекар ще провери:

- Вашият индекс на телесната маса (ИТМ), който зависи от Вашия ръст и тегло
- Вашият индекс на Карнофски, показател за общото Ви състояние

Необходимо е да имате ИТМ над 17 (след дренирането на асцитната течност) и индекс на Карнофски над 60, за да можете да използвате това лекарство.

Свързаните с инфузията нежелани реакции и коремната болка са много чести (вж. точка 4). Ще Ви дадат други лекарства за намаляване на температурата, болката и възпалението, причинени от Removab (вж. точка 3).

Деца и юноши

Removab не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 годишна възраст.

Други лекарства и Removab

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не трябва да използвате Removab, ако сте бременна, освен ако не е абсолютно необходимо.

Шофиране и работа с машини

Ако по време на прилагане на Removab или след това при Вас се проявят нежелани реакции като замаяност или втрисане, не трябва да шофирате или да използвате машини до отзвучаването им.

3. Как да използвате Removab

Removab ще Ви бъде прилаган под наблюдението на квалифициран лекар с опит в лечението на ракови заболявания. След инфузията с Removab ще бъдете под наблюдение по решение на Вашия лекар.

Преди началото и по време на лечението е възможно да Ви дадат някои други лекарства за понижаване на температурата, болката или възпалението, причинени от Removab.

Removab се прилага като 4 интраперитонеални инфузии в покачващи се дози (10, 20, 50 и 150 микрограма), с поне 2 календарни дни без инфузии помежду им (например ще Ви приложат инфузия на дни 0, 3, 7, 10). Инфузиите трябва да се прилагат с постоянна скорост с продължителност от поне 3 часа. Общата продължителност на лечението не трябва да надхвърля 20 дни.

Ще Ви бъде поставен катетър в коремната кухина (интраперитонеален катетър) за целия период на лечение до деня на последната инфузия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите сериозни нежелани реакции на Removab са нежелани реакции, свързани с инфузията и такива, свързани със стомашно-чревната система (стомах и черва).

Нежелани реакции, свързани с инфузията

По време на и след инфузия на Removab повече от 1 на 10 пациенти (много често) вероятно ще получат нежелани реакции, свързани с инфузията. Най-честите нежелани реакции, свързани с инфузията, повечето от които са леки до умерени, са висока температура, втрисане, прилошаване и повръщане.

Ако възникнат такива симптоми, уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Вашият лекар може да прецени да намали скоростта на инфузията на Removab или да Ви даде допълнително лечение за намаляване на тези симптоми.

При до 4 на 100 пациенти може да се развие комплекс от симптоми, включително много учестен пулс, висока температура и задух. Тези симптоми възникват предимно в рамките на 24 часа след инфузия на Removab и могат да станат животозастрашаващи, но могат да се лекуват добре с допълнителна терапия.

Ако възникнат такива симптоми, уведомете веднага лекар, тъй като тези нежелани реакции налагат незабавно внимание и лечение.

Нежелани реакции, свързани със стомашно-чревната система

Стомашно-чревни реакции като болка в корема, прилошаване, повръщане и диария възникват при повече от 1 на 10 пациенти (много често), но са предимно леки до умерени и отговарят добре на допълнително лечение.

Ако възникнат такива симптоми, уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Вашият лекар може да прецени да намали скоростта на инфузията на Removab или да Ви даде допълнително лечение за намаляване на тези симптоми.

Други сериозни нежелани реакции

Много чести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- Умора

Чести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Загуба на апетит
- Обезводняване
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия)
- Понижени нива на калция и натрия в кръвта
- Много учестен пулс
- Високо или ниско кръвно налягане
- Коремна болка, съпроводена от затруднено изхождане или невъзможност за такова, запек
- Задух
- Натрупване на течност около белите дробове, което предизвиква гръдна болка и задух
- Възпаление на жлъчните пътища
- Зачервяване на кожата, обрив
- Много учестен пулс, повишена температура, задух, чувство за слабост или замаяност
- Комплекс от реакции, дължащи се на освобождаване на посредници на възпалението
- Влошаване на общото здравословно състояние, общо неразположение и слабост
- Задържане на течности
- Свръхчувствителност

Нечести сериозни нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

- Бучки под кожата по задната страна на краката, които е възможно да се разявят и да оставят белези
- Възпаление и болка, или парене и боцкане в областта около катетъра
- Намаляване на броя на тромбоцитите, проблеми с кръвосъсирването

- Кървене в стомаха или червата, проявяващо се с повръщане на кръв или отделяне на червени или черни изпражнения
- Реакция от страна на кожата, тежки алергични кожни реакции (дерматит)
- Припадъци
- Белодробни проблеми, включващи тромби в белите дробове
- Ниски нива на кислород в кръвта
- Тежки бъбречни проблеми
- Екстравазация (нежелано изтичане на прилагания лекарствен продукт от интраперитонеалната катетърна система в околните тъкани)

Ако възникнат такива проблеми, уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Някои от тези нежелани реакции могат да налагат лечение.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Болка
- Намаляване или повишаване на броя на белите кръвни клетки
- Понижени нива на калия в кръвта
- Понижени нива на белтъчините в кръвта
- Повишаване на билирубина в кръвта
- Усещане за световъртеж
- Лошо храносмилане, проблеми със стомаха, киселини, усещане за подуване, отделяне на газове, сухота в устата
- Грипоподобни симптоми
- Замайност или главоболие
- Болка в гърдите
- Засилено потоотделяне
- Инфекции
- Повишени нива на белтък в урината
- Болки в гърба, болки в мускулите и ставите
- Безпокойство и трудно заспиване
- Сърбящ обрив или уртикария
- Зачервяване на кожата в областта около катетъра
- Зачервяване
- Кашлица

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Removab

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Пригответият инфузионен разтвор трябва да се използва веднага.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Removab

- Активното вещество е катумаксомаб (50 микрограма в 0,5 ml, еквивалентни на 0,1 mg/ml).
- Другите съставки са натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

Как изглежда Removab и какво съдържа опаковката

Removab се предлага като бистър и безцветен концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка с канюла. Количество в опаковката - 1.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За информация относно разреждането и прилагането на Removab, моля вижте точка 6.6 от Кратката характеристика на продукта (КХП), приложена съответно към всяка опаковка Removab 10 микрограма и Removab 50 микрограма.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

МОТИВИ ЗА ЕДНО ДОПЪЛНИТЕЛНО ПОДНОВЯВАНЕ

- **Мотиви за едно допълнително подновяване**

Въз основа на данните, които са на разположение след даването на първоначалното Разрешение за употреба, СНМР преценява, че съотношението полза/риск за Removab остава положително, но преценява, че профилът на безопасност следва да се следи внимателно по следните причини:

- Несигурност на познанията за редките неблагоприятни ефекти, понеже базата данни по отношение на безопасността е все още силно ограничена, поради малкия брой пациенти, лекувани с Removab.

По тази причина, на въз основа на профила на безопасност на Removab, който налага подаване на ежегодни ПАДБ, СНМР приема, че ПРУ трябва да подаде едно допълнително заявление за подновяване след 5 години.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба