

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Removab 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta inniheldur 10 míkrogrömm af catumaxomab* í 0,1 ml lausn sem samsvarar 0,1 mg/ml.

*rottu-músar-blendings IgG2 einklóna mótefni framleitt í rottu-músar-blendings-blendingsfrumu (hybridoma) frumulínu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Removab er ætlað til meðferðar í kviðarholi á illkynja skínuholsvökva hjá fullorðnum sjúklingum með EpCAM jákvætt krabbamein þar sem stöðluð meðferð er ekki fyrir hendi eða þykir ekki lengur ákjósanlegur valkostur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Removab verður að gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja.

Skammtar

Áður en innrennsli í kviðarhol á sér stað er mælt með forgjöf verkjastillandi/hitalækkandi/bólgueyðandi (ekki stera) lyfja (sjá kafla 4.4).

Removab skammtaáætlunin felur í sér fjögur skipti innrennslis í kviðarhol skv. eftirfarandi upptalningu:

| | |
|-------------|--------------------------|
| 1. skammtur | 10 míkrogrömm á degi 0 |
| 2. skammtur | 20 míkrogrömm á degi 3 |
| 3. skammtur | 50 míkrogrömm á degi 7 |
| 4. skammtur | 150 míkrogrömm á degi 10 |

Removab þarf að gefa með innrennsli í kviðarhol með stöðugum hraða í lágmark 3 klukkustundir. Í klínískum rannsóknum voru rannsökuð innrennsli sem tóku 3 klukkustundir og 6 klukkustundir. Íhuga má að gefa fyrstu fjóra skammtana með 6 klukkustunda innrennsli ef heilsa sjúklings leyfir. Að minnsta kosti tveir almanaks dagar án innrennslis verða að líða milli innrennslisdaga. Hlé á milli innrennsla má lengja komi fram marktækar aukaverkanir. Meðferðartíminn í heild ætti ekki að vera lengri en 20 dagar.

Eftirlit

Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingi eftir að innrennsli með Removab lýkur. Í lykilorannsókninni var haft eftirlit með sjúklingum í 24 klst. eftir hvert innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með meira en miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og/eða með meinvörp í meira en 70% lifrar og/eða segamyndun/stíflu í portæð, hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á slíkum sjúklingum með catumaxomab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með meira en væga skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á slíkum sjúklingum með catumaxomab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun Removab á ekki við hjá börnum við samþykkt ábendingu.

Lyfjagjöf

Removab á **aðeins** að gefa **sem innrennsli í kviðarhol**.

Removab **má hvorki** gefa í kviðarhol sem staka skammta né heldur með annarri íkomuleið. Sjá upplýsingar um gegnflæðikerfi sem skal nota í kafla 4.4.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er gefið

Fyrir lyfjagjöf skal þynna Removab innrennsliþykki með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn. Þynnta lausnina skal svo gefa sem innrennsli í kviðarhol með stöðugu innrennsli og viðeigandi dælingarkerfi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjá þarfefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir músa- og/eða rottupróteínum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Removab **má ekki** gefa sem staka skammta eða með annarri íkomuleið en í kviðarhol.

Einkenni tengd frumuboðalosun

Þegar bólgumyndandi og frumudrepandi frumuboðar losna fyrir tilstuðlan bindingar catumaxomab við ónæmis- og æxlisfrumur, hefur mjög oft verið tilkynnt um klínísk einkenni sem tengjast frumuboðum svo sem hita, ógleði, uppköst og kuldahroll á meðan Removab lyfjagjöf varir og eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Mæði og lág-/háþrýstingur koma oft fram. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með illkynja skinholsvökva var 1.000 mg parasetamol gefið reglulega í bláæð áður en Removab innrennsli hófst til að stilla verki og sótthita. Þrátt fyrir þessa forlyfjagjöf fundu sjúklingar fyrir aukaverkunum sem lýst er hér að framan í allt að 3. gráðu samkvæmt Algengum hugtökum um viðmið aukaverkana (CTCAE) hjá US National Cancer Institute, útgáfu 3.0. Mælt er með annarri eða aukalegri forlyfjagjöf verkjastillandi/hitalækkandi/bólguýðandi (án stera) lyfja.

Bólgusótt (SIRS) sem einnig getur oft komið fram fyrir tilstilli verkunarháttar catumaxomab, þróast almennt innan 24 klukkustunda eftir Removab innrennsli, með einkennum svo sem sótthita, hraðtakti, hraðöndun og hvítfrumna fjölgun í blóði (sjá kafla 4.8). Til að draga úr áhættu skal veita hefðbundna meðferð eða forlyfjagjöf, t.d. með verkjastillandi/hitalækkandi/bólguýðandi (án stera) lyfjum.

Kviðverkur

Oft var tilkynnt um kviðverk sem aukaverkun. Þessi skammvinnu áhrif eru að hluta til talin afleiðing lyfjagjafar í kviðarhol.

Hæfnisstaða og BMI

Sterk hæfnisstaða í formi líkamsmassastuðuls (Body Mass Index (BMI) >17 (skal metin eftir frárennsli skínuholsvökva) og Karnofsky stuðuls (Karnofsky Index) >60, er forsenda fyrir Removab meðferð.

Bráðar sýkingar

Séu til staðar þættir sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, einkum bráðar sýkingar, er ekki mælt með Removab lyfjagjöf.

Frárennsli skínuholsvökva

Viðeigandi læknisfræðileg stjórnun á frárennsli skínuholsvökva er forsenda Removab meðferðar til þess að tryggja stöðuga starfsemi blóðrásar og nýrna. Þetta á í það minnsta að fela í sér frárennsli skínuholsvökva þar til lekinn kemur ekki lengur sjálfkrafa eða þar til einkenni hverfa, og ef við á, uppbótarmeðferð til stuðnings með krystallslíki og/eða kvoðulausn.

Sjúklingar með blóðjafnvægisshort, bjúg eða blóðpróteinskort

Meta skal blóðmagn, prótín í blóði, blóðþrýsting, púls og nýrnastarfsemi fyrir hvert innrennsli með Removab. **Ráða verður bót á ástandi svo sem blóðþurrð, blóðpróteinskort, lágþrýsting, blóðrásarbilun og bráðri skerðingu á starfsemi nýrna fyrir hvert Removab innrennsli.**

Skert lifrarstarfsemi eða segamyndun/stíflun portæðar

Sjúklingar með meira en miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, og/eða með meinvörp í meira en 70% lifrar og/eða segamyndun/stíflun portæðar hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á þessum sjúklingum með Removab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með meira en væga skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á þessum sjúklingum með catumaxomab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun catumaxomab á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýraránnsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Removab er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu eða handa konum sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort catumaxomab/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Removab.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif catumaxomab á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Removab hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjúklingum sem finna fyrir innrennslistengdum einkennum skyldi ráðlagt að hvorki aka né nota vélar fyrir en einkennin dvína.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem fram koma hér á eftir eru úr samþættri öryggisgreiningu á 12 klínískum rannsóknum. 728 sjúklingar fengu catumaxomab í kviðarhol, 293 sjúklingar sem 6 klst. innrennsli og 435 sjúklingar sem 3 klst. innrennsli.

Heildaröryggisupplýsingar varðandi Removab greina frá einkennum tengdum frumuboðalosun og einkennum frá meltingarfærum.

Einkenni tengd frumuboðalosun: SIRS, hugsanlega lífshættuleg samsetning hraðtakts, hita og/eða mæði, getur þróast innan sólarhrings eftir innrennsli með catumaxomab, og lagast við einkennamiðaða meðferð. Mjög oft var tilkynnt um önnur einkenni tengd frumuboðalosun, svo sem hita, kuldahroll, ógleði og uppköst á CTCAE stigi 1 og 2 (US National Cancer Institute, útgáfa 4,0). Þessi einkenni endurspeglu virknihátt catumaxomab og eru almennt algjörlega afturkræf.

Einkenni frá meltingarfærum svo sem kviðverkur, ógleði, uppköst og niðurgangur eru mjög algeng og koma oftast fram á CTCAE stigi 1 eða 2, en komu einnig fram á hærri stigum og svara fullnægjandi einkennamiðaðri meðferð.

Öryggi catumaxomab með 3 klst. innrennsli annars vegar og með 6 klst. innrennsli hins vegar, var almennt sambærilegt hvað varðar eðli, tíðni og vægi. Vart varð við aukna tíðni tiltekinna aukaverkana í tengslum við 3 klst. lyfjagjöf, svo sem kuldahroll og lágþrýsting (stig 1 / 2), niðurgang (öll stig) og þreytu (stig 1 / 2).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærakerfi. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með catumaxomab

| | |
|---|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| <i>Algengar</i> | Sýking. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Herslisroðarot*, búnaðartengd sýking*. |
| Blóð og eitlar | |
| <i>Algengar</i> | Blóðleysi*, eitlafrumnafæð, hvítfrumnafjölgun í blóði, daufrýningafjölgun. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Blóðflagnafæð*, storkukvilli*. |
| Ónæmiskerfi | |
| <i>Algengar</i> | Frumuboðalosunarheilkenni*, ofnæmi*. |
| Efnaskipti og næring | |
| <i>Algengar</i> | Minnkuð matarlyst*/lystarstol, vessapurrd*, kalíumlækkun, blóðalbúmínlækkun, blóðnatríumlækkun*, blóðkalsíumlækkun*, blóðpróteinskortur. |
| Geðræn vandamál | |
| <i>Algengar</i> | Kvíði, svefnleysi. |
| Taugakerfi | |
| <i>Algengar</i> | Höfuðverkur, sundl. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Krampi*. |
| Eyru og völundarhús | |
| <i>Algengar</i> | Svimi. |
| Hjarta | |
| <i>Algengar</i> | Hraðtaktur*, svo sem sínushraðtaktur. |
| Æðar | |

| | |
|--|---|
| <i>Algengar</i> | <u>Lágþrýstingur*</u> , <u>háþrýstingur*</u> , roði í andliti. |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| <i>Algengar</i> | <u>Mæði*</u> , <u>fleiðruvökvi*</u> , hósti. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | <u>Lungnasegarek*</u> , <u>vefildisskortur*</u> . |
| Meltingarfæri | |
| <i>Mjög algengar</i> | <u>Kviðverkur*</u> , <u>ógleði*</u> , <u>uppköst*</u> , niðurgangur*. |
| <i>Algengar</i> | Hægðatregða*, meltingartruflun, þensla í kvið, garnastífluvottur*, vindgangur, magatruflanir, garnastífla*, vélindisbakflæði, munnþurrkur. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Blæðing frá meltingarfærum*, stífla í meltingarvegi*. |
| Lifur og gall | |
| <i>Algengar</i> | Gallrásarbólga*, gallrauðadreyri. |
| Húð og undirhúð | |
| <i>Algengar</i> | Útbrot*, roðapöt*, ofsvitnun, kláði. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Húðviðbrögð*, ofnæmishúðbólga* |
| Stoðkerfi og stoðvefur | |
| <i>Algengar</i> | Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir. |
| Nýru og þvagfæri | |
| <i>Algengar</i> | Prótínmiga. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Bráð nýrnabilun*. |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| <i>Mjög algengar</i> | <u>Sótthiti*</u> , <u>þreyta*</u> , <u>kuldahrollur*</u> . |
| <i>Algengar</i> | Verkir, þróttleysi*, <u>bólgusvörunarheilkenni*</u> hjúgur, þar með talinn útlímabjúgur*, almennur heilsubrestur*, brjóstverkur, sjúkdómar sem líkjast influensu, vanlíðan*, roði kringum legg, |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Rennsli lyfsins í vefi*, bólga á íkomustað*. |

* var einnig skráð sem alvarlegar aukaverkanir.

Undirstrikað: sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunarum“

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Eftirfarandi skilgreiningar CTCAE viðmiðana US National Cancer Institute (útgáfa 4.0) eru notaðar: CTCAE stig 1 = vægt, CTCAE stig 2 = miðlungs, CTCAE stig 3 = alvarlegt, CTCAE stig 4 = lífshættulegt.

Einkenni tengd losun frumubodna á hærra stigi

Hjá 5,1 % sjúklinga náði sótthiti CTCAE stigi 3 og eins var með frumubodalosunarheilkenni (1,0%), kuldahroll (0,8 %), ógleði (3,4%), uppköst (4,4%), mæði (1,6%) og lág-/háþrýsting (2,1% / 0,8%). Tilkynnt var um mæði hjá einum sjúklingi (0,1%) og lágþrýsting hjá 3 sjúklingum (0,4%) á CTCAE stigi 4. Unnt er að fyrirbyggja eða bæta úr einkennum um verki og sótthita með forlyfjagjöf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Bólgusótt (SIRS)

Hjá 3,8% sjúklinga komu fram einkennum um bólgusótt innan 24 klst. eftir innrennsli catumaxomab. Vart varð við CTCAE stig 4 hjá 3 sjúklingum (0,4%). Þessar aukaverkanir hjöðnuðu þegar einkennin voru meðhöndluð.

Kviðverkur

Hjá 43,7% sjúklinga var kviðverkur skráður sem aukaverkun og náði stigi 3 hjá 8,2% sjúklinga en hann hjaðnaði þegar einkennin voru meðhöndluð.

Lifrafrensím

Tímabundin aukning lifrafrensíma kom oft fram eftir lyfjagjöf með catumaxomab. Almenn skiptu breytingar í rannsóknastofugildum ekki klínískt máli og náðu yfirleitt aftur upphafsgildum að meðferð lokinni.

Frekari sjúkdómsgreining eða meðferð er því aðeins nauðsynleg ef klínískt mikilvæg eða varanleg aukning kemur fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun. Sjúklingar sem fengu stærri skammt af catumaxomab en ráðlagt hafði verið fengu alvarlegri (stig 3) aukaverkanir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mót efni, ATC flokkur: L01XC09.

Verkunarháttur

Catumaxomab er þríverkandi rottu- og músablendings einklóna mót efni sem sérstaklega er beint gegn viðloðunarsameind þekjuvefsfrumna (EpCAM) og CD3 mótefnavaka.

Ofuráhersla er lögð á EpCAM CD3 mótefnavakann í tengslum við krabbamein (Tafla 2). CD3 er tjáð á fullþroska t-frumum sem hluti af t-frumviðtaka. Þriðja virknibindisvæði mótefnaviðtaka Fc-hluta (Fc-region) catumaxomab gerir mögulega milliverkun við aukalegar ónæmisfrumur fyrir tilstilli Fcγ viðtaka.

Vegna bindingareiginleika catumaxomab komast æxlisfrumur, t-frumur og ónæmisfrumur í mikið návígi. Með því móti er komið af stað samtaka ónæmissvörun gegn æxlisfrumum, að meðtöldum margvíslegum verkunarháttum, svo sem virkjun t-frumna, mótefnaháðri frumumiðlaðri frumueiturvirkni (ADCC), þáttaháðri frumueiturvirkni (CDC) og agnaáti. Þetta veldur eyðingu æxlisfrumna.

Tafla 2 Tjáning EpCAM í flestum viðkomandi tegundum krabbameina sem valda skinholsvökva

| Tegund krabbameins | Útgefin gögn | | Afturskyggn gögn úr rannsókn IP-CAT-AC-03 |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|---|
| | Hlutfall æxla sem tjá EpCAM | Hlutfall jákvæðs EpCAM útlæðis | Hlutfall jákvæðs EpCAM útlæðis |
| Eggjastokka- | 90-92 | 79-100 | 98 |
| Maga- | 96 | 75-100 | 100 |
| Ristil- | 100 | 87-100 | 100 |
| Bris- | 98 | 83-100 | 80 |
| Brjósta- | 45*-81 | 71-100 | 86 |
| Legslímu- | 94 | 100 | 100 |

*= bleðilkrabbamein (lobular breast cancer)

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á virkni catumaxomab gegn æxlum, bæði *in vitro* og *in vivo*. Catumaxomab reyndist árangursríkt við eyðingu æxlisfrumna *in vitro*, bæði hvað varðar markfrumur með lága og háa tjáningu EpCAM mótefnavakans, óháð tegund upphaflegs æxlis. Virkni catumaxomab gegn æxlum *in vivo* var staðfest í ónæmisfræðilega veiku músarlíkani með æxli í eggjastokkum, þar sem æxlisþróuninni var seinkað með catumaxomab meðferð í kviðarhol og útlægum einkjarna blóðfrumum úr mönnum.

Verkun

Sýnt var fram á virkni catumaxomab í tveimur III-fasa klínískum rannsóknum. Ekki hafa aðrir sjúklingar en hvítir einstaklingar verið teknir með í klínískum rannsóknum.

IP-REM-AC-01

Tveggja arma, slembiröðuð, opin klínísk II/III-fasa lykilrannsókn á 258 sjúklingum sem voru með illkynja skinholsvökva ásamt einkennum vegna EpCAM jákvæðs krabbameins og af þeim voru 170 valdir af handahófi til catumaxomab meðferðar í slembiraðaða hluta rannsóknarinnar. Í þessari rannsókn var ástunga að viðbættu catumaxomab borin saman við ástungu eina sér (samanburðarhópur).

Catumaxomab var notað handa sjúklingum þar sem hefðbundin meðferð var ekki í boði eða ekki lengur ákvjósanleg og þátttaka bundin þeim sem voru að lágmarki með Karlofsky hæfnisstöðuna 60. Catumaxomab var gefið sem fjögur innrennsli í kviðarhol í stækkuðum skömmtum sem nam 10, 20, 50 og 150 míkrogrömmum á dögum 0, 3, 7 og 10 (sjá kafla 4.2). Í meginrannsókninni IP-REM-AC-01 voru 98,1 % sjúklinganna lagðir inn í 11 daga að miðgildi.

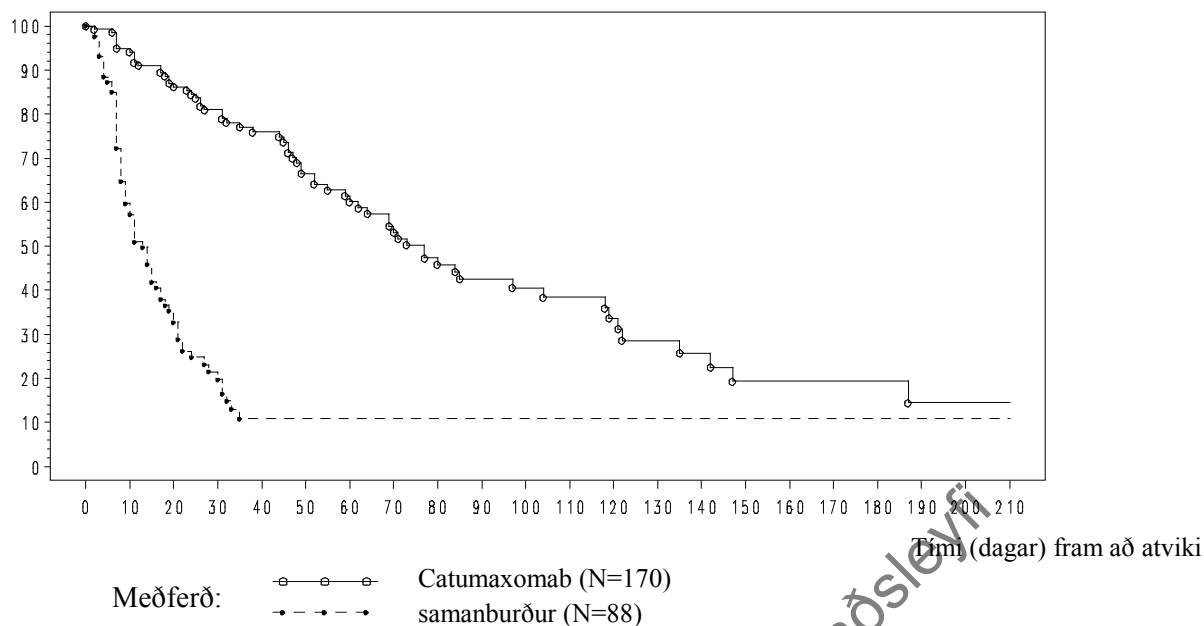
Í þessari rannsókn var megin endapunktur til að sýna virkni lifun án ástungu, sem var samþættur endapunktur skilgreindur sem tíminn þegar fyrsta þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva kom fram eða dauði, hvort sem kom fyrir. Niðurstöður hvað varðar lifun án ástungu og tímann fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva, með tilliti til miðgildis og áhættuhlutfalls, koma fram á töflu 3. Kaplan Meier mat á tíma fram að fyrstu þörf fyrir ástungu vegna skinholsvökva koma fram á mynd 1.

Tafla 3 Verkunarniðurstöður (lifun án ástungu og tími fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva) úr IP-REM-AC-01 rannsókninni

| Breyta | Ástunga + catumaxomab (N=170) | Ástunga (samanburður) (N=88) |
|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Lifun án ástungu | | |
| Miðgildi lifunar án ástungu (dagar) | 44 | 11 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [31; 49] | [9; 16] |
| p-gildi (log-rank próf) | < 0,0001 | |
| Áhættuhlutfall (HR) | 0,310 | |
| 95% CI fyrir HR | [0,228; 0,423] | |
| Tími fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva | | |
| Miðgildi tíma fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva (dagar) | 77 | 13 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [62; 104] | [9; 17] |
| p-gildi (log-rank próf) | < 0,0001 | |
| Áhættuhlutfall (HR) | 0,169 | |
| 95% CI fyrir HR | [0,114; 0,251] | |

Mynd 1 Kaplan-Meier mat á tíma fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skínuholsvökva úr rannsókn IP-REM-AC-01

Metnar líkur á lifun án ástungu (%)



N: fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp.

Verkun meðferðar við illkynja skínuholsvökva af völdum EpCAM jákvæðs krabbameins með ástungu og catumaxomab skilaði tölfræðilega marktækt meiri árangri en meðferðin með ástungu einni saman, þegar átt er við lifun án ástungu og tímenn þegar fyrst kemur fram þörf á lækni meðferð með ástungu vegna skínuholsvökva.

Eftir að rannsókn lauk var áfram haft eftirlit með sjúklingum til dánardags til að meta heildarlifun (Tafla 4).

Tafla 4 Heildarlifun úr IP-REM-AC-01 rannsókninni í fasa að lokinni rannsókn

| | Ástunga + catumaxomab (N=170) | Ástunga (samanburður) (N=88) |
|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Áhættuhlutfall (HR) | 0,798 | |
| 95% CI fyrir HR | [0,606; 1,051] | |
| 6 mánaða lifunarhlutfall | 27,5% | 17,1% |
| 1 árs lifunarhlutfall | 11,4% | 2,6% |
| Miðgildi heildarlifunar (dagar) | 72 | 71 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [61; 98] | [54; 89] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,1064 | |

Alls 45 af 88 (51%) sjúklingum í samanburðarminum skiptu um hóp til þess að fá virka meðferð með catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Þessi tveggja arma, slembiraðaða, opna IIIb-fasa rannsókn á 219 sjúklingum með krabbamein í þekjuvef með illkynja skínuholsvökva með einkennum sem meðhöndla þurfti með ástungu, bar saman þá sem fengu catumaxomab auk 25 mg prednisólóns sem lyfjaforgjöf og þá sem fengu catumaxomab eitt og sér. Catumaxomab var gefið sem fjögur þriggja klukkustunda stöðug innrennsli í kviðarhol í skömmtunum 10, 20, 50 og 150 míkrogrömm á dögum 0, 3, 7 og 10, í þessari röð, í báðum hópum. Sjúklingahópurinn var sambærilegur við lykilrannsóknina.

Til þess að meta áhrif prednisólóns lyfjaforgjafar á öryggi og verkun voru aðalendapunktur fyrir öryggi „samanlögð öryggisstig“ (composite safety score) og aðalendapunktur fyrir verkun „lifun án ástungu“ (puncture-free survival) rannsakaðir.

Samanlögð öryggisstig lögðu mat á tíðni og alvarleika helstu þekktu aukaverkananna hita, ógleði, uppkasta og kviðverkja í báðum meðferðahópum. Lyfjaforgjóf með prednisólóni dró ekki úr þessum aukaverkunum.

Aðalendapunktur fyrir verkun, lifun án ástungu, var samsettur lokapunktur, skilgreindur sem tími fram að þörf á meðferð með ástungu á skínuholsvökva eða andlát, hvort heldur bar fyrst að höndum (jafngilt því sem fram kom í lykirlrannsókninni).

Tafla 5 Verkunarniðurstöður (lifun án ástungu- og tíminn fram að fyrstu þörf á ástungu á skínuholsvökva) í rannsókn IP-CAT-AC03

| Breyta | Catumaxomab + prednisólón (N=111) | Catumaxomab (N=108) | Samansafnaður sjúklingahópur (N=219) |
|---|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Lifun án ástungu | | | |
| Miðgildi lifunar án ástungu (dagar) | 30 | 37 | 35 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [23; 67] | [24; 61] | [26; 59] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,402 | | |
| Áhættuhlutfall (HR) (catumaxomab miðað við catumaxomab + prednisólón) | 1,130 | | |
| 95% CI fyrir HR | [0,845; 1,511] | | |
| Tíminn fram að fyrstu þörf á ástungu á skínuholsvökva | | | |
| Miðgildi tíma fram að fyrstu þörf á ástungu á skínuholsvökva (dagar) | 78 | 102 | 97 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [30; 223] | [69; 159] | [67; 155] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,599 | | |
| Áhættuhlutfall (HR) (catumaxomab miðað við catumaxomab + prednisólón) | 0,901 | | |
| 95% CI fyrir HR | [0,608; 1,335] | | |

Heildarlifun (tafla 6) var metin sem aukaendapunktur fyrir verkun.

Tafla 6 Heildarlifun úr IP-CAT-AC-03 rannsókninni að lokinni rannsókn

| | Catumaxomab + prednisólón (N=111) | Catumaxomab (N=108) | Samansafnaður sjúklingahópur (N=219) |
|---|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Miðgildi heildarlifunar (dagar) | 124 | 86 | 103 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [97,0; 169,0] | [72,0; 126,0] | [82; 133] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,186 | | |
| Áhættuhlutfall (HR) (catumaxomab miðað við catumaxomab + prednisólón) | 1,221 | | |
| 95% CI fyrir HR | [0,907; 1,645] | | |

Mótefnamyndun

Íleiðsla músa- og rottumótefna úr mönnum (HAMAs/HARAs) er eðlislæg afleiðing einklóna músa- og rottumótefna. Nýjustu upplýsingar um catumaxomab, fengnar úr meginrannsókninni sýna að aðeins 5,6% sjúklinga (7/124 sjúklinga) voru HAMA jákvæðir fyrir fjórða innrennslið. HAMA var til staðar hjá 94% sjúklinga einum mánuði eftir síðasta innrennsli. Engar ofnæmissvaranir komu fram. Sjúklingar sem fengu HAMA 8 dögum eftir catumaxomab meðferð fengu betri klíniska útkomu, mælda með lifun án ástungu, tíma fram að næstu ástungu og heildarlifun, en HAMA-neikvæðir sjúklingar.

Í frumathugun (feasibility study) þar sem lagt var mat á gjöf annarrar innrennislötu í kviðarhol með 10, 20, 50 og 150 mkrógrömmum af catumaxomab hjá 8 sjúklingum með illkynja skínuholsvökva af

völdum krabbameins (IP-CAT-AC-04) greindist mótefni gegn lyfinu í öllum fánlegum vökvasýnum og blóðvökvasýnum við skimun. Sjúklingarnir voru áfram mótefna-jákvæðir meðan á meðferð og eftirfylgni stóð. Þrátt fyrir að mótefni hafi verið fyrir hendi fengu allir sjúklingarnir öll 4 catumaxomab innrennslin. Miðgildi lifunartíma án ástungu var 47,5 dagar, miðgildi tíma fram að fyrstu ástungu í meðferðarskygni 60,0 dagar og miðgildi heildarlifunar 406,5 dagar. Allir sjúklingarnir fengu einkenni sem tengjast verkun catumaxomab og aukaverkanir voru í eðli sínu sambærilegar við fyrstu meðferðarlotu í kviðarhol. Engin ofnæmisviðbrögð sáu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf catumaxomab, meðan innrennsli stóðu yfir og eftir fjögur 10, 20, 50 og 150 míkrógramma catumaxomab innrennsli, voru rannsökuð hjá 13 sjúklingum með einkenni illkynja skínuholsvökva af völdum EpCAM jákvæðra krabbameina.

Breytileikinn milli sjúklinga var mikill. Margfeldismeðaltal C_{max} í blóðvökva var um það bil 0,5 ng/ml (á bilinu 0 til 2,3) og margfeldismeðaltal AUC í blóðvökva var um það bil 1,7 daga*ng/ml (á bilinu < LLOQ (lægri magngreiningarmörk) til 13,5). Margfeldismeðaltal helmingunartíma brottfalls ($t_{1/2}$) í blóðvökva var u.þ.b. 2,5 dagar (á bilinu 0,7 til 17).

Catumaxomab kom fram í skínuholsvökva og í blóðvökva. Styrkurinn jókst í hlutfalli við fjölda skipta innrennslis og þeirra skammta sem notaðir voru fyrir flesta sjúklinga. Styrkur í blóðvökva höfðu tilhneigingu til að dvína eftir að þeir fengu hámarksskammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjagjöf með catumaxomab kallaði ekki fram ným merki um óeðlilega eða lyfjatengda bráðaeitrun né heldur staðbundið óþol á stungu-/innrennslisstaði í dýralíkönunum. Þessar niðurstöður hafa samt sem áður takmarkað gildi vegna hinnar miklu tegundartengdu sérhæfni catumaxomab.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa enn ekki verið framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat
Sítrínsýrueinhýdrat
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Eftir þynningu

Tilbúin lausn fyrir innrennsli er eðlis- og efnafræðilega stöðug í 48 klst. við 2 til 8°C og í 24 klst. við hita sem er ekki hærra en 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er

ekki notað tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram undir ströngu eftirliti og í sæfðu umhverfi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,1 ml af innrennslisþykkni, lausn í áfylltri sprautu (gler af gerð I, sílikonhúðað) með bullutappa (brómóbútýlgúmmi) og luer-læsingu (sílikonhúðað polyprópýlen og pólýkarbonat) totuloki (stýren-bútadýngúmmi) með dælu; pakkning með 1 einingu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Nauðsynleg efni og áhöld

Eftirfarandi hlutir eru nauðsynlegir fyrir þynningu og lyfjagjöf Removab þar sem Removab samræmist aðeins þessum hlutum:

- 50 ml pólýprópýlen sprautur
- pólýetýlen gegnflæðisslängubúnaður, 1 mm að innra þvermáli og 150 cm að lengd
- pólýkarbonat innrennslislokar/Y-tengingar
- pólýúretan leggir, með eða án sílikonhúðar

Auk þess er þörf á eftirfarandi:

- 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn
- gegnflæðismælingardæla

Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf.

Removab skal undirbúið af heilbrigðisstarfsmanni og með viðeigandi smitgátartækni.

Ytra borð áfylltrar sprautu er ekki sæft.

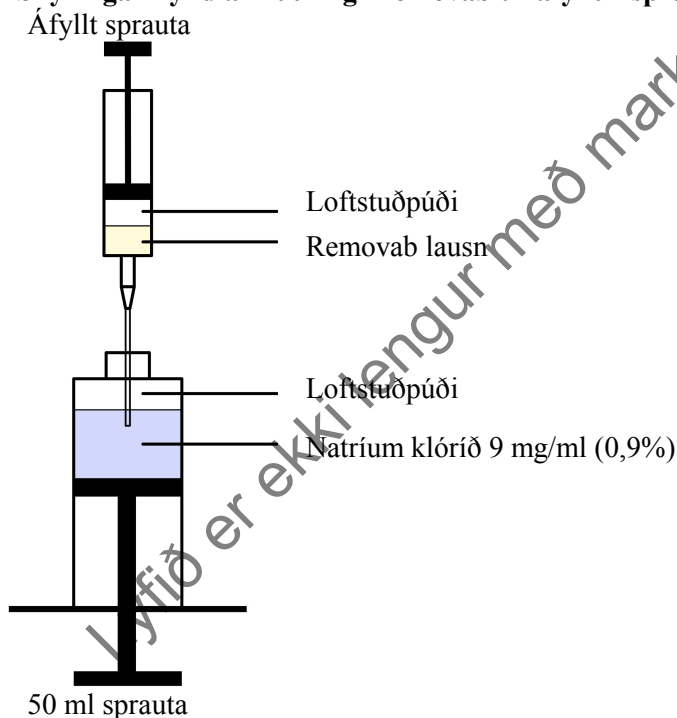
- Í samræmi við skammtinn skal ná viðeigandi magni af natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) upp í 50 ml sprautu (Tafla 7).
- Hafa skal að minnsta kosti 3 ml loftstuðpúða til viðbótar í 50 ml sprautunni.
- Fjarlægja skal totulokið af áfylltri Removab sprautunni og láta sprautuoddinn snúa upp.
- Meðfylgjandi dælu skal festa við áfyllta Removab sprautuna. Nota skal nýja dælu fyrir hverja sprautu.
- Setja skal dælu áfylltu sprautunnar inn í opið á 50 ml gegnflæðissprautunni svo að nálin baðist í natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) (Mynd 2).
- Öllu innihaldi sprautunnar (Removab þykkni auk loftstuðpúða) úr áfylltri sprautunni skal sprauta beint í natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%).
- EKKI SKAL draga bulluteininn til baka til að hreinsa áfyllta sprautu, svo að komast megi hjá mengun og tryggja að réttu magni sé sprautað.
- Loka skal 50 ml sprautunni með loki og hrista varlega til að blanda lausnina. Losa skal allar loftbólur úr 50 ml sprautunni.
- Límmiðann sem er á innri hlið Removab öskjunnar og á stendur „Þynnt Removab. Aðeins til notkunar í kviðarhol.“ skal festa við 50 ml sprautuna sem hefur að geyma þynntu Removab lausnina til innrennslis í kviðarhol. Þetta eru varúðarráðstafanir til að tryggja að Removab sé aðeins gefið með innrennslis í kviðarhol.

- Setja skal 50 ml sprautuna inn í innrennslisdæluna.

Tafla 7 Undirbúningur Removab lausnar fyrir innrennsli í kviðarhol

| Fjöldi innrennsli / Skammtur | Fjöldi Removab áfylltra sprauta | | Heildar- rúmmál Removab innrennslis- þykkni, lausnar | 9 mg/ml (0,9%) Natrium klóríðlausn til inndælingar | Endanlegt rúmmál fyrir lyfjagjöf |
|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|--|--|
| | 10 míkrogrömm, áfyllt sprauta | 50 míkrogrömm, áfyllt sprauta | | | |
| 1. innrennsli 10 míkrogrömm | 1 | | 0,1 ml | 10 ml | 10,1 ml |
| 2. innrennsli 20 míkrogrömm | 2 | | 0,2 ml | 20 ml | 20,2 ml |
| 3. innrennsli 50 míkrogrömm | | 1 | 0,5 ml | 49,5 ml | 50 ml |
| 4. innrennsli 150 míkrogrömm | | 3 | 1,5 ml | 48,5 ml | 50 ml |

Mynd 2 Skýringarmynd af flutningi Removab úr áfylltri sprautu í 50 ml sprautuna



Lyfjagjöf

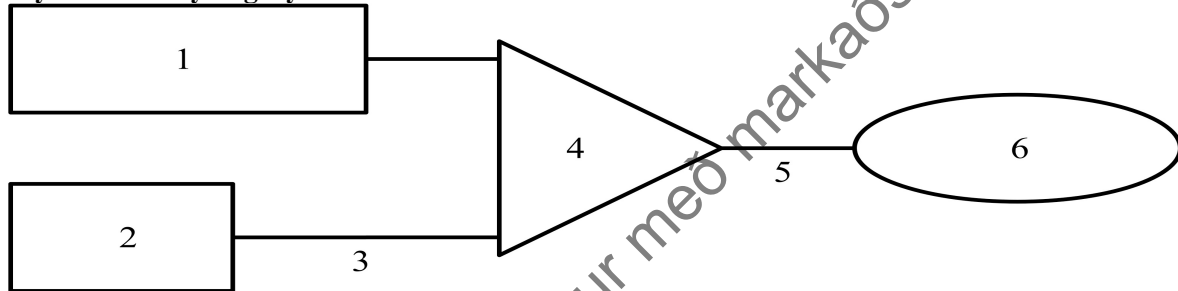
Legg fyrir lyfjagjöf í kviðarhol á að setja inn með aðstoð ómtækis í umsjón læknis með reynslu af framkvæmd lyfjagjafar í kviðarhol. Leggurinn er notaður fyrir frárennsli skínuholsvökva og innrennsli þynnts Removab og natriumklóríðlausnar 9 mg/ml (0,9%) lausnar. Mælt er með því að leggurinn sé kyrr í kviðarholinu meðan á meðferðartímanum í heild stendur. Hann má fjarlægja daginn eftir síðasta innrennsli.

Fyrir hverja Removab lyfjagjöf verður að láta skínuholsvökvann renna burt, í það minnsta þar til vökvinn hættir að renna af sjálfsdáðum eða einkennin hætta (sjá kafla 4.4). Eftir það skal gefa innrennsli með 500 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn fyrir hverja lyfjagjöf með Removab til að hjálpa til við dreifingu mótefnisins í kviðarholi.

Removab skal gefa í kviðarhol með innrennslistíma sem nemur minnst 3 klst. með stöðugu innrennsliðælingarkerfi eins og hér segir:

- Setjið 50 ml sprautuna með þynntri Removab innrennsliðlausninni í mælingardæluna.
- Fyllið á tengdan gegnflæðisslönubúnað á mælingardælunni með þynntri Removab innrennsliðlausninni. Nota verður gegnflæðisslöngu með innra þvermál 1 mm og af lengdinni 150 cm.
- Tengjið gegnflæðisslönguna við Y-tengið.
- Samtímis hverri notkun Removab skal gefa innrennsli með 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn með innrennsliðventli/Y-tengi í gegnflæðisleiðslu leggjarins.
- Stillið dæluhraðann til samræmis við það rúmmál lyfs sem gefa á og tilætlaðan innrennslistíma.
- Þegar 50 ml sprautan með þynntu Removab innrennsliðlausninni er tóm skal skipta henni út fyrir 50 ml sprautu með 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð, stungulyf, lausn, þar til tilætluðum innrennslistíma er lokið til að hreinsa út það sem eftir er í gegnflæðisleiðslunni (u.þ.b. 2 ml) við óbreyttar aðstæður. Fleygja má því 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sem eftir er.
- Haldið legnum lokuðum fram að næsta innrennsli.
- Daginn eftir að síðasta innrennslið hefur farið fram þarf að framkalla frárennsli þar til vökvinn hættir að renna af sjálfsdáðum. Að því loknu má fjarlægja legginn.

Mynd 3 Skýringaryfirlit um innrennslikerfið



- 1 250 ml Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab lausn fyrir innrennsli í kviðarhol
- 3 Gegnflæðisslönugur (1 mm að innra þvermáli, 150 cm að lengd)
- 4 Innrennsliðventill
- 5 Gegnflæðisleiðsla
- 6 Leggur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/09/512/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 apríl 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18 desember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Removab 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta inniheldur 50 míkrogrömm af catumaxomab* í 0,5 ml lausn sem samsvarar 0,1 mg/ml.

*rottu-músar-blendings IgG2 einklóna mótefni framleitt í rottu-músar-blendings-blendingsfrumu (hybridoma) frumulínu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Removab er ætlað til meðferðar í kviðarholi á illkynja skínuholsvökva hjá fullorðnum sjúklingum með EpCAM jákvætt krabbamein þar sem stöðluð meðferð er ekki fyrir hendi eða þykir ekki lengur ákjósanlegur valkostur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Removab verður að gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja.

Skammtar

Áður en innrennsli í kviðarhol á sér stað er mælt með forgjöf verkjastillandi/hitalækkandi/bólgueyðandi (ekki stera) lyfja (sjá kafla 4.4).

Removab skammtaáætlunin felur í sér fjögur skipti innrennslis í kviðarhol skv. eftirfarandi upptalningu:

| | |
|-------------|--------------------------|
| 1. skammtur | 10 míkrogrömm á degi 0 |
| 2. skammtur | 20 míkrogrömm á degi 3 |
| 3. skammtur | 50 míkrogrömm á degi 7 |
| 4. skammtur | 150 míkrogrömm á degi 10 |

Removab þarf að gefa með innrennsli í kviðarhol með stöðugum hraða í lágmark 3 klukkustundir. Í klínískum rannsóknum voru rannsökuð innrennsli sem tóku 3 klukkustundir og 6 klukkustundir. Íhuga má að gefa fyrstu fjóra skammtana með 6 klukkustunda innrennsli ef heilsa sjúklings leyfir. Að minnsta kosti tveir almanaksdagar án innrennslis verða að líða milli innrennslisdaga. Hlé á milli innrennsla má lengja komi fram marktækar aukaverkanir. Meðferðartíminn í heild ætti ekki að vera lengri en 20 dagar.

Eftirlit

Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingi eftir að innrennsli með Removab lýkur. Í lykilrannsókninni var haft eftirlit með sjúklingum í 24 klst. eftir hvert innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með meira en miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og/eða með meinvörp í meira en 70% lifrar og/eða segamyndun/stíflu í portæð, hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á slíkum sjúklingum með catumaxomab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með meira en væga skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á slíkum sjúklingum með catumaxomab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun Removab á ekki við hjá börnum við samþykkt ábendingu.

Lyfjagjöf

Removab á **áðeins** að gefa **sem innrennsli í kviðarhol**.

Removab **má hvorki** gefa í kviðarhol sem staka skammta né heldur með annarri íkomuleið. Sjá upplýsingar um gegnflæðikerfi sem skal nota í kafla 4.4.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er gefið

Fyrir lyfjagjöf skal þynna Removab innrennslisþykkni með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn. Þynnta lausnina skal svo gefa sem innrennsli í kviðarhol með stöðugu innrennsli og viðeigandi dælingarkerfi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir músa- og/eða rottupróteínum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Removab **má ekki** gefa sem staka skammta eða með annarri íkomuleið en í kviðarhol.

Einkenni tengd frumuboðalosun

Þegar bólgumyndandi og frumudrepandi frumuboðar losna fyrir tilstuðlan bindingar catumaxomab við ónæmis- og æxlisfrumur, hefur mjög oft verið tilkynnt um klínísk einkenni sem tengjast frumuboðum svo sem hita, ógleði, uppköst og kuldahroll á meðan Removab lyfjagjöf varir og eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Mæði og lág-/háþrýstingur koma oft fram. Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með illkynja skinholsvökva var 1.000 mg parasetamol gefið reglulega í bláæð áður en Removab innrennsli hófst til að stilla verki og sótthita. Þrátt fyrir þessa forlyfjagjöf fundu sjúklingar fyrir aukaverkunum sem lýst er hér að framan í allt að 3. gráðu samkvæmt Algengum hugtökum um viðmið aukaverkana (CTCAE) hjá US National Cancer Institute, útgáfu 3.0. Mælt er með annarri eða aukalegri forlyfjagjöf verkjastillandi/hitalækkandi/bólguøyðandi (án stera) lyfja.

Bólgusótt (SIRS) sem einnig getur oft komið fram fyrir tilstilli verkunarháttar catumaxomab, þróast almennt innan 24 klukkustunda eftir Removab innrennsli, með einkennum svo sem sótthita, hraðtakti, hraðöndun og hvítfrumna fjölgun í blóði (sjá kafla 4.8). Til að draga úr áhættu skal veita hefðbundna meðferð eða forlyfjagjöf, t.d. með verkjastillandi/hitalækkandi/bólguøyðandi (án stera) lyfjum.

Kviðverkur

Oft var tilkynnt um kviðverk sem aukaverkun. Þessi skammvinnu áhrif eru að hluta til talin afleiðing lyfjagjafar í kviðarhol.

Hæfnisstaða og BMI

Sterk hæfnisstaða í formi líkamsmassastuðuls (Body Mass Index (BMI) >17 (skal metin eftir frárennsli skínuholsvökva) og Karnofsky stuðuls (Karnofsky Index) >60, er forsenda fyrir Removab meðferð.

Bráðar sýkingar

Séu til staðar þættir sem hafa áhrif á ónæmiskerfið, einkum bráðar sýkingar, er ekki mælt með Removab lyfjagjöf.

Frárennsli skínuholsvökva

Viðeigandi læknisfræðileg stjórnun á frárennsli skínuholsvökva er forsenda Removab meðferðar til þess að tryggja stöðuga starfsemi blóðrásar og nýrna. Þetta á í það minnsta að fela í sér frárennsli skínuholsvökva þar til lekinn kemur ekki lengur sjálfkrafa eða þar til einkenni hverfa, og ef við á, uppbótarmeðferð til stuðnings með krystallslíki og/eða kvoðulausn.

Sjúklingar með blóðjafnvægisskort, bjúg eða blóðpróteinskort

Meta skal blóðmagn, prótín í blóði, blóðþrýsting, púls og nýrnastarfsemi fyrir hvert innrennsli með Removab. **Ráða verður bót á ástandi svo sem blóðþurrð, blóðpróteinskorti, lágþrýstingi, blóðrásarbilun og bráðri skerðingu á starfsemi nýrna fyrir hvert Removab innrennsli.**

Skert lifrarstarfsemi eða segamyndun/stíflun portæðar

Sjúklingar með meira en miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi, og/eða með meinvörp í meira en 70% lifrar og/eða segamyndun/stíflun portæðar hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á þessum sjúklingum með Removab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með meira en væga skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Meðferð á þessum sjúklingum með catumaxomab kemur því aðeins til greina eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun catumaxomab á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýraránnsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Removab er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu eða handa konum sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort catumaxomab/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Removab.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif catumaxomab á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Removab hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjúklingum sem finna fyrir innrennslistengdum einkennum skyldi ráðlagt að hvorki aka né nota vélar fyrir en einkennin dvína.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem fram koma hér á eftir eru úr samþættri öryggisgreiningu á 12 klínískum rannsóknum. 728 sjúklingar fengu catumaxomab í kviðarhol, 293 sjúklingar sem 6 klst. innrennsli og 435 sjúklingar sem 3 klst. innrennsli.

Heildaröryggisupplýsingar varðandi Removab greina frá einkennum tengdum frumuboðalosun og einkennum frá meltingarfærum.

Einkenni tengd frumuboðalosun: SIRS, hugsanlega lífshættuleg samsetning hraðtakts, hita og/eða mæði, getur þróast innan sólarhrings eftir innrennsli með catumaxomab, og lagast við einkennamiðaða meðferð. Mjög oft var tilkynnt um önnur einkenni tengd frumuboðalosun, svo sem hita, kuldahroll, ógleði og uppköst á CTCAE stigi 1 og 2 (US National Cancer Institute, útgáfa 4,0). Þessi einkenni endurspeglu virknihátt catumaxomab og eru almennt algjörlega afturkræf.

Einkenni frá meltingarfærum svo sem kviðverkur, ógleði, uppköst og niðurgangur eru mjög algeng og koma oftast fram á CTCAE stigi 1 eða 2, en komu einnig fram á hærri stigum og svara fullnægjandi einkennamiðaðri meðferð.

Öryggi catumaxomab með 3 klst. innrennsli annars vegar og með 6 klst. innrennsli hins vegar, var almennt sambærilegt hvað varðar eðli, tíðni og vægi. Vart varð við aukna tíðni tiltekinna aukaverkana í tengslum við 3 klst. lyfjagjöf, svo sem kuldahroll og lágþrýsting (stig 1 / 2), niðurgang (öll stig) og þreytu (stig 1 / 2).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir flokkaðar eftir líffærakerfi. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með catumaxomab

| | |
|---|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| <i>Algengar</i> | Sýking. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Herslisroðarot*, búnaðartengd sýking*. |
| Blóð og eitlar | |
| <i>Algengar</i> | Blóðleysi*, eitlafrumnafæð, hvítfrumnafjölgun í blóði, daufrýningafjölgun. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Blóðflagnafæð*, storkukvilli*. |
| Ónæmiskerfi | |
| <i>Algengar</i> | Frumuboðalosunarheilkenni*, ofnæmi*. |
| Efnaskipti og næring | |
| <i>Algengar</i> | Minnkuð matarlyst*/lystarstol, vessapurrd*, kalíumlækkun, blóðalbúmínlækkun, blóðnatríumlækkun*, blóðkalsíumlækkun*, blóðpróteinskortur. |
| Geðræn vandamál | |
| <i>Algengar</i> | Kvíði, svefnleysi. |
| Taugakerfi | |
| <i>Algengar</i> | Höfuðverkur, sundl. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Krampi*. |
| Eyru og völundarhús | |
| <i>Algengar</i> | Svimi. |
| Hjarta | |
| <i>Algengar</i> | Hraðtaktur*, svo sem sínushraðtaktur. |
| Æðar | |

| | |
|--|--|
| <i>Algengar</i> | Lágþrýstingur*, háþrýstingur*, roði í andliti. |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| <i>Algengar</i> | Mæði*, fleiðruvökvi*, hósti. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Lungnasegarek*, vefildisskortur*. |
| Meltingarfæri | |
| <i>Mjög algengar</i> | Kviðverkur*, ógleði*, uppköst*, niðurgangur*. |
| <i>Algengar</i> | Hægðatregða*, meltingartruflun, þensla í kvið, garnastífluvottur*, vindgangur, magatruflanir, garnastífla*, vélindisbakflæði, munnþurrkur. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Blæðing frá meltingarfærum*, stífla í meltingarvegi*. |
| Lifur og gall | |
| <i>Algengar</i> | Gallrásarbólga*, gallrauðadreyri. |
| Húð og undirhúð | |
| <i>Algengar</i> | Útbrot*, roðapot*, ofsvitnun, kláði. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Húðviðbrögð*, ofnæmishúðbólga* |
| Stoðkerfi og stoðvefur | |
| <i>Algengar</i> | Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir. |
| Nýru og þvagfæri | |
| <i>Algengar</i> | Prótínmiga. |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Bráð nýrnabilun*. |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |
| <i>Mjög algengar</i> | Sótthiti*, þreyta*, kuldahrollur*. |
| <i>Algengar</i> | Verkir, þróttleysi*, bólgusvörunarheilkenni* hjúgur, þar með talinn útlímabjúgur*, almennur heilsubrestur*, brjóstverkur, sjúkdómar sem líkjast influensu, vanlíðan*, roði kringum legg, |
| <i>Sjaldgæfar</i> | Rennsli lyfsins í vefi*, bólga á íkomustað*. |

* var einnig skráð sem alvarlegar aukaverkanir.

Undirstrikað: sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunarum“

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Eftirfarandi skilgreiningar CTCAE viðmiðanna US National Cancer Institute (útgáfa 4.0) eru notaðar: CTCAE stig 1 = vægt, CTCAE stig 2 = miðlungs, CTCAE stig 3 = alvarlegt, CTCAE stig 4 = lífshættulegt.

Einkenni tengd losun frumubodna á hærra stigi

Hjá 5,1 % sjúklinga náði sótthiti CTCAE stigi 3 og eins var með frumubodalosunarheilkenni (1,0%), kuldahroll (0,8 %), ógleði (3,4%), uppköst (4,4%), mæði (1,6%) og lág-/háþrýsting (2,1% / 0,8%). Tilkynnt var um mæði hjá einum sjúklingi (0,1%) og lágþrýsting hjá 3 sjúklingum (0,4%) á CTCAE stigi 4. Unnt er að fyrirbyggja eða bæta úr einkennum um verki og sótthita með forlyfjagjöf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Bólgusótt (SIRS)

Hjá 3,8% sjúklinga komu fram einkennum um bólgusótt innan 24 klst. eftir innrennsli catumaxomab. Vart varð við CTCAE stig 4 hjá 3 sjúklingum (0,4%). Þessar aukaverkanir hjöðnuðu þegar einkennin voru meðhöndluð.

Kviðverkur

Hjá 43,7% sjúklinga var kviðverkur skráður sem aukaverkun og náði stigi 3 hjá 8,2% sjúklinga en hann hjaðnaði þegar einkennin voru meðhöndluð.

Lifrafrensím

Tímabundin aukning lifrafrensíma kom oft fram eftir lyfjagjöf með catumaxomab. Almenn skiptu breytingar í rannsóknastofugildum ekki klínískt máli og náðu yfirleitt aftur upphafsgildum að meðferð lokinni.

Frekari sjúkdómsgreining eða meðferð er því aðeins nauðsynleg ef klínískt mikilvæg eða varanleg aukning kemur fram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun. Sjúklingar sem fengu stærri skammt af catumaxomab en ráðlagt hafði verið fengu alvarlegri (stig 3) aukaverkanir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótEfni, ATC flokkur: L01XC09.

Verkunarháttur

Catumaxomab er þríverkandi rottu- og músablendings einklóna mótEfni sem sérstaklega er beint gegn viðloðunarsameind þekjuvefsfrumna (EpCAM) og CD3 mótennavaka.

Ofuráhersla er lögð á EpCAM CD3 mótennavakann í tengslum við krabbamein (Tafla 2). CD3 er tjáð á fullþroska t-frumum sem hluti af t-frumviðtaka. Þriðja virknibindisvæði mótennaviðtaka Fc-hluta (Fc-region) catumaxomab gerir mögulega milliverkun við aukalegar ónæmisfrumur fyrir tilstilli Fcγ viðtaka.

Vegna bindingareiginleika catumaxomab komast æxlisfrumur, t-frumur og ónæmisfrumur í mikið návígi. Með því móti er komið af stað samtaka ónæmissvörun gegn æxlisfrumum, að meðtöldum margvíslegum verkunarháttum, svo sem virkjun t-frumna, mótennavaháðri frumumiðlaðri frumueiturvirkni (ADCC), þáttaháðri frumueiturvirkni (CDC) og agnaáti. Þetta veldur eyðingu æxlisfrumna.

Tafla 2 Tjáning EpCAM í flestum viðkomandi tegundum krabbameina sem valda skinholsvökva

| Tegund krabbameins | Útgefin gögn | | Afturskyggn gögn úr rannsókn IP-CAT-AC-03 |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|---|
| | Hlutfall æsla sem tjá EpCAM | Hlutfall jákvæðs EpCAM útlæðis | Hlutfall jákvæðs EpCAM útlæðis |
| Eggjastokka- | 90-92 | 79-100 | 98 |
| Maga- | 96 | 75-100 | 100 |
| Ristil- | 100 | 87-100 | 100 |
| Bris- | 98 | 83-100 | 80 |
| Brjósta- | 45*-81 | 71-100 | 86 |
| Legslímu- | 94 | 100 | 100 |

*= bleðilkrabbamein (lobular breast cancer)

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á virkni catumaxomab gegn æxlum, bæði *in vitro* og *in vivo*. Catumaxomab reyndist árangursríkt við eyðingu æxlisfrumna *in vitro*, bæði hvað varðar markfrumur með lága og háa tjáningu EpCAM mótennavakans, óháð tegund upphaflegs æxlis. Virkni catumaxomab gegn æxlum *in vivo* var staðfest í ónæmisfræðilega veiku músarlíkani með ækli í eggjastokkum, þar sem æxlisþróuninni var seinkað með catumaxomab meðferð í kviðarhol og útlægum einkjarna blóðfrumum úr mönnum.

Verkun

Sýnt var fram á virkni catumaxomab í tveimur III-fasa klínískum rannsóknum. Ekki hafa aðrir sjúklingar en hvítir einstaklingar verið teknir með í klínískum rannsóknum.

IP-REM-AC-01

Tveggja arma, slembiröðuð, opin klínísk II/III-fasa lykilrannsókn á 258 sjúklingum sem voru með illkynja skinholsvökva ásamt einkennum vegna EpCAM jákvæðs krabbameins og af þeim voru 170 valdir af handahófi til catumaxomab meðferðar í slembiraðaða hluta rannsóknarinnar. Í þessari rannsókn var ástunga að viðbættu catumaxomab borin saman við ástungu eina sér (samanburðarhópur).

Catumaxomab var notað handa sjúklingum þar sem hefðbundin meðferð var ekki í boði eða ekki lengur ákvjósanleg og þátttaka bundin þeim sem voru að lágmarki með Karlofsky hæfnisstöðuna 60. Catumaxomab var gefið sem fjögur innrennsli í kviðarhol í stækkuðum skömmtum sem nam 10, 20, 50 og 150 míkrogrömmum á dögum 0, 3, 7 og 10 (sjá kafla 4.2). Í meginrannsókninni IP-REM-AC-01 voru 98,1 % sjúklinganna lagðir inn í 11 daga að miðgildi.

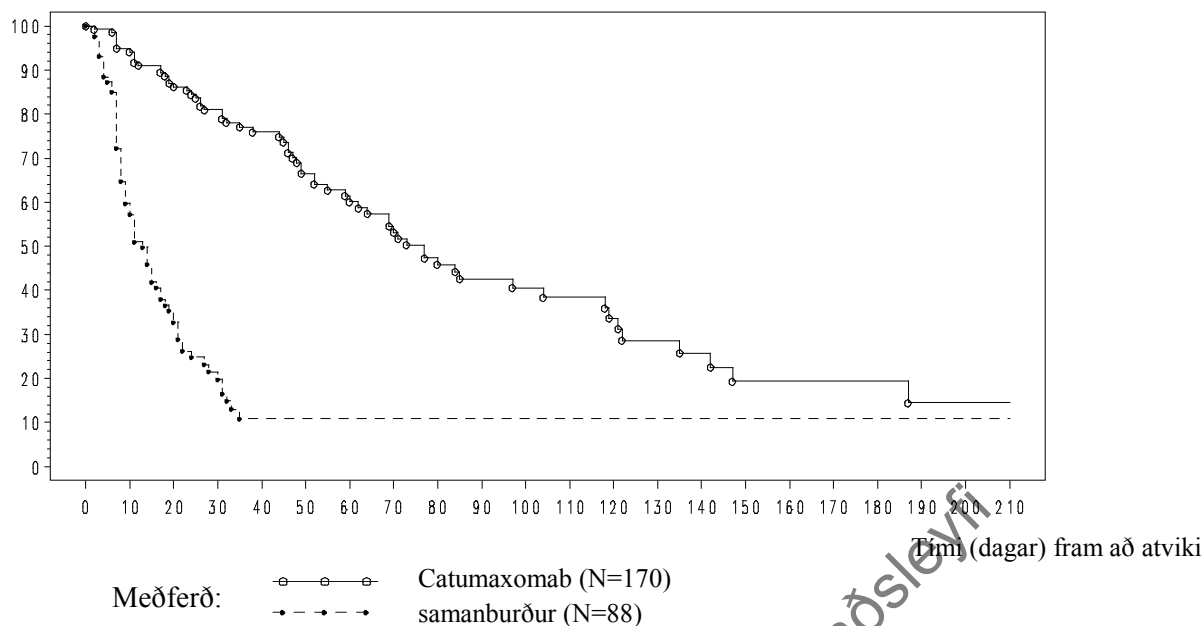
Í þessari rannsókn var megin endapunktur til að sýna virkni lifun án ástungu, sem var samþættur endapunktur skilgreindur sem tíminn þegar fyrsta þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva kom fram eða dauði, hvort sem kom fyrir. Niðurstöður hvað varðar lifun án ástungu og tímann fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva, með tilliti til miðgildis og áhættuhlutfalls, koma fram á töflu 3. Kaplan Meier mat á tíma fram að fyrstu þörf fyrir ástungu vegna skinholsvökva koma fram á mynd 1.

Tafla 3 Verkunarniðurstöður (lifun án ástungu og tími fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva) úr IP-REM-AC-01 rannsókninni

| Breyta | Ástunga + catumaxomab (N=170) | Ástunga (samanburður) (N=88) |
|--|----------------------------------|---------------------------------|
| Lifun án ástungu | | |
| Miðgildi lifunar án ástungu (dagar) | 44 | 11 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [31; 49] | [9; 16] |
| p-gildi (log-rank próf) | < 0,0001 | |
| Áhættuhlutfall (HR) | 0,310 | |
| 95% CI fyrir HR | [0,228; 0,423] | |
| Tími fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva | | |
| Miðgildi tíma fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skinholsvökva (dagar) | 77 | 13 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [62; 104] | [9; 17] |
| p-gildi (log-rank próf) | < 0,0001 | |
| Áhættuhlutfall (HR) | 0,169 | |
| 95% CI fyrir HR | [0,114; 0,251] | |

Mynd 1 Kaplan-Meier mat á tíma fram að fyrstu þörf fyrir ástungumeðferð vegna skínuholsvökva úr rannsókn IP-REM-AC-01

Metnar líkur á lifun án ástungu (%)



N: fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp.

Verkun meðferðar við illkynja skínuholsvökva af völdum EpCAM jákvæðs krabbameins með ástungu og catumaxomab skilaði tölfræðilega marktækt meiri árangri en meðferðin með ástungu einni saman, þegar átt er við lifun án ástungu og tímenn þegar fyrst kemur fram þörf á lækni meðferð með ástungu vegna skínuholsvökva.

Eftir að rannsókn lauk var áfram haft eftirlit með sjúklingum til dánardags til að meta heildarlifun (Tafla 4).

Tafla 4 Heildarlifun úr IP-REM-AC-01 rannsókninni í fasa að lokinni rannsókn

| | Ástunga + catumaxomab (N=170) | Ástunga (samanburður) (N=88) |
|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Áhættuhlutfall (HR) | 0,798 | |
| 95% CI fyrir HR | [0,606; 1,051] | |
| 6 mánaða lifunarhlutfall | 27,5% | 17,1% |
| 1 árs lifunarhlutfall | 11,4% | 2,6% |
| Miðgildi heildarlifunar (dagar) | 72 | 71 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [61; 98] | [54; 89] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,1064 | |

Alls 45 af 88 (51%) sjúklingum í samanburðarminum skiptu um hóp til þess að fá virka meðferð með catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Þessi tveggja arma, slembiraðaða, opna IIIb-fasa rannsókn á 219 sjúklingum með krabbamein í þekjuvef með illkynja skínuholsvökva með einkennum sem meðhöndla þurfti með ástungu, bar saman þá sem fengu catumaxomab auk 25 mg prednisólóns sem lyfjaforgjöf og þá sem fengu catumaxomab eitt og sér. Catumaxomab var gefið sem fjögur þriggja klukkustunda stöðug innrennsli í kviðarhol í skömmtunum 10, 20, 50 og 150 míkrogrömm á dögum 0, 3, 7 og 10, í þessari röð, í báðum hópum. Sjúklingahópurinn var sambærilegur við lykilrannsóknina.

Til þess að meta áhrif prednisólóns lyfjaforgjafar á öryggi og verkun voru aðalendapunktur fyrir öryggi „samanlögð öryggisstig“ (composite safety score) og aðalendapunktur fyrir verkun „lifun án ástungu“ (puncture-free survival) rannsakaðir.

Samanlögð öryggisstig lögðu mat á tíðni og alvarleika helstu þekktu aukaverkananna hita, ógleði, uppkasta og kviðverkja í báðum meðferðahópum. Lyfjaforgjóf með prednisólóni dró ekki úr þessum aukaverkunum.

Aðalendapunktur fyrir verkun, lifun án ástungu, var samsettur lokapunktur, skilgreindur sem tími fram að þörf á meðferð með ástungu á skínuholsvökva eða andlát, hvort heldur bar fyrst að höndum (jafngilt því sem fram kom í lykirlrannsókninni).

Tafla 5 Verkunarniðurstöður (lifun án ástungu- og tíminn fram að fyrstu þörf á ástungu á skínuholsvökva) í rannsókn IP-CAT-AC03

| Breyta | Catumaxomab + prednisólón (N=111) | Catumaxomab (N=108) | Samansafnaður sjúklingahópur (N=219) |
|---|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Lifun án ástungu | | | |
| Miðgildi lifunar án ástungu (dagar) | 30 | 37 | 35 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [23; 67] | [24; 61] | [26; 59] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,402 | | |
| Áhættuhlutfall (HR) (catumaxomab miðað við catumaxomab + prednisólón) | 1,130 | | |
| 95% CI fyrir HR | [0,845; 1,511] | | |
| Tíminn fram að fyrstu þörf á ástungu á skínuholsvökva | | | |
| Miðgildi tíma fram að fyrstu þörf á ástungu á skínuholsvökva (dagar) | 78 | 102 | 97 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [30; 223] | [69; 159] | [67; 155] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,599 | | |
| Áhættuhlutfall (HR) (catumaxomab miðað við catumaxomab + prednisólón) | 0,901 | | |
| 95% CI fyrir HR | [0,608; 1,335] | | |

Heildarlifun (tafla 6) var metin sem aukaendapunktur fyrir verkun.

Tafla 6 Heildarlifun úr IP-CAT-AC-03 rannsókninni að lokinni rannsókn

| | Catumaxomab + prednisólón (N=111) | Catumaxomab (N=108) | Samansafnaður sjúklingahópur (N=219) |
|---|-----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Miðgildi heildarlifunar (dagar) | 124 | 86 | 103 |
| 95% CI fyrir miðgildi (dagar) | [97,0; 169,0] | [72,0; 126,0] | [82; 133] |
| p-gildi (log-rank próf) | 0,186 | | |
| Áhættuhlutfall (HR) (catumaxomab miðað við catumaxomab + prednisólón) | 1,221 | | |
| 95% CI fyrir HR | [0,907; 1,645] | | |

Mótefnamyndun

Íleiðsla músa- og rottumótefna úr mönnum (HAMAs/HARAs) er eðlislæg afleiðing einklóna músa- og rottumótefna. Nýjustu upplýsingar um catumaxomab, fengnar úr meginrannsókninni sýna að aðeins 5,6% sjúklinga (7/124 sjúklinga) voru HAMA jákvæðir fyrir fjórða innrennslið. HAMA var til staðar hjá 94% sjúklinga einum mánuði eftir síðasta innrennsli. Engar ofnæmissvaranir komu fram. Sjúklingar sem fengu HAMA 8 dögum eftir catumaxomab meðferð fengu betri klíniska útkomu, mælda með lifun án ástungu, tíma fram að næstu ástungu og heildarlifun, en HAMA-neikvæðir sjúklingar.

Í frumathugun (feasibility study) þar sem lagt var mat á gjöf annarrar innrennislótu í kviðarhol með 10, 20, 50 og 150 mkrógrömmum af catumaxomab hjá 8 sjúklingum með illkynja skínuholsvökva af

völdum krabbameins (IP-CAT-AC-04) greindist mótefni gegn lyfinu í öllum fánlegum vökvasýnum og blóðvökvasýnum við skimun. Sjúklingarnir voru áfram mótefna-jákvæðir meðan á meðferð og eftirfylgni stóð. Þrátt fyrir að mótefni hafi verið fyrir hendi fengu allir sjúklingarnir öll 4 catumaxomab innrennslin. Miðgildi lifunartíma án ástungu var 47,5 dagar, miðgildi tíma fram að fyrstu ástungu í meðferðarskyni 60,0 dagar og miðgildi heildarlifunar 406,5 dagar. Allir sjúklingarnir fengu einkenni sem tengjast verkun catumaxomab og aukaverkanir voru í eðli sínu sambærilegar við fyrstu meðferðarlotu í kviðarhol. Engin ofnæmisviðbrögð sáu.

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð catumaxomab, meðan innrennsli stóðu yfir og eftir fjögur 10, 20, 50 og 150 míkrógramma catumaxomab innrennsli, voru rannsökuð hjá 13 sjúklingum með einkenni illkynja skinholsvökva af völdum EpCAM jákvæðra krabbameina.

Breytileikinn milli sjúklinga var mikill. Margfeldismeðaltal C_{max} í blóðvökva var um það bil 0,5 ng/ml (á bilinu 0 til 2,3) og margfeldismeðaltal AUC í blóðvökva var um það bil 1,7 daga*ng/ml (á bilinu < LLOQ (lægri magngreiningarmörk) til 13,5). Margfeldismeðaltal helmingunartíma brottfalls ($t_{1/2}$) í blóðvökva var u.þ.b. 2,5 dagar (á bilinu 0,7 til 17).

Catumaxomab kom fram í skinholsvökva og í blóðvökva. Styrkurinn jókst í hlutfalli við fjölda skipta innrennslis og þeirra skammta sem notaðir voru fyrir flesta sjúklinga. Styrkur í blóðvökva höfðu tilhneigingu til að dvína eftir að þeir fengu hámarksskammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjagjöf með catumaxomab kallaði ekki fram nenn merki um óeðlilega eða lyfjatengda bráðaeitrun né heldur staðbundið óþol á stungu-/innrennslisstaði í dýralíkönunum. Þessar niðurstöður hafa samt sem áður takmarkað gildi vegna hinnar miklu tegundartengdu sérhæfni catumaxomab.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa enn ekki verið framkvæmdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat
Sítrínsýrueinhýdrat
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Eftir þynningu

Tilbúin lausn fyrir innrennsli er eðlis- og efnafræðilega stöðug í 48 klst. við 2 til 8°C og í 24 klst. við hita sem er ekki hærra en 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er

ekki notað tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og yfirleitt ekki lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram undir ströngu eftirliti og í sæfðu umhverfi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml af innrennslisþykkni, lausn í áfylltri sprautu (gler af gerð I, sílikonhúðað) með bullutappa (brómóbútýlgúmmi) og luer-læsing (sílikonhúðað polyprópýlen og pólýkarbonat) totuloki (stýren-bútadýngúmmi) með dælu; pakkning með 1 einingu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Nauðsynleg efni og áhöld

Eftirfarandi hlutir eru nauðsynlegir fyrir þynningu og lyfjagjöf Removab þar sem Removab samræmist aðeins þessum hlutum:

- 50 ml pólýprópýlen sprautur
- pólýetýlen gegnflæðisslöngebúnaður, 1 mm að innra þvermáli og 150 cm að lengd
- pólýkarbonat innrennslislokar/Y-tengingar
- pólýúretan leggir, með eða án sílikonhúðar

Auk þess er þörf á eftirfarandi:

- 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn
- gegnflæðismælingardæla

Leiðbeiningar um þynningu fyrir lyfjagjöf.

Removab skal undirbúið af heilbrigðisstarfsmanni og með viðeigandi smitgátartækni.

Ytra borð áfylltrar sprautu er ekki sæft.

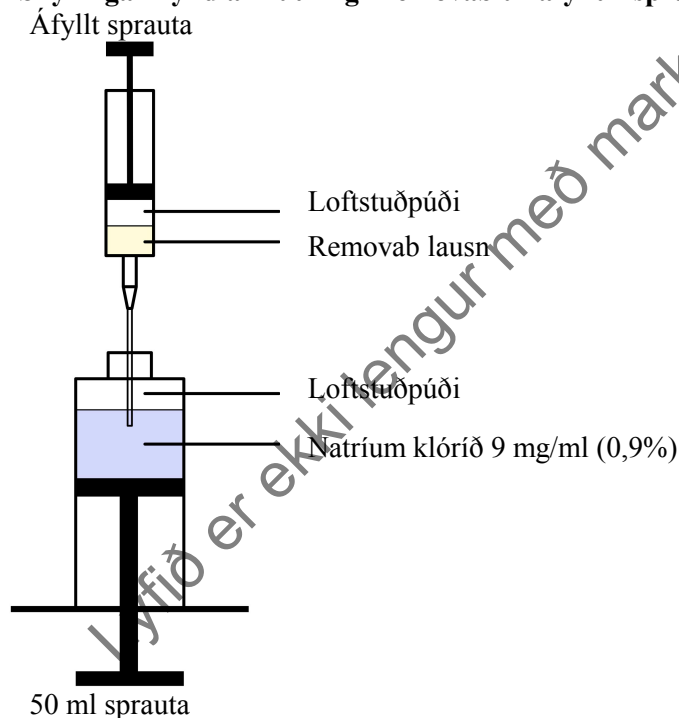
- Í samræmi við skammtinn skal ná viðeigandi magni af natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) upp í 50 ml sprautu (Tafla 7).
- Hafa skal að minnsta kosti 3 ml loftstuðpúða til viðbótar í 50 ml sprautunni.
- Fjarlægja skal totulokið af áfylltri Removab sprautunni og láta sprautuoddinn snúa upp.
- Meðfylgjandi dælu skal festa við áfyllta Removab sprautuna. Nota skal nýja dælu fyrir hverja sprautu.
- Setja skal dælu áfylltu sprautunnar inn í opið á 50 ml gegnflæðissprautunni svo að nálin baðist í natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) (Mynd 2).
- Öllu innihaldi sprautunnar (Removab þykkni auk loftstuðpúða) úr áfylltri sprautunni skal sprauta beint í natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%).
- EKKI SKAL draga bulluteininn til baka til að hreinsa áfyllta sprautu, svo að komast megi hjá mengun og tryggja að réttu magni sé sprautað.
- Loka skal 50 ml sprautunni með loki og hrista varlega til að blanda lausnina. Losa skal allar loftbólur úr 50 ml sprautunni.
- Límmiðann sem er á innri hlið Removab öskjunnar og á stendur „Þynnt Removab. Aðeins til notkunar í kviðarhol.“ skal festa við 50 ml sprautuna sem hefur að geyma þynntu Removab lausnina til innrennslis í kviðarhol. Þetta eru varúðarráðstafanir til að tryggja að Removab sé aðeins gefið með innrennslis í kviðarhol.

- Setja skal 50 ml sprautuna inn í innrennisdæluna.

Tafla 7 Undirbúningur Removab lausnar fyrir innrennsli í kviðarhol

| Fjöldi innrennsla / Skammtur | Fjöldi Removab áfylltra sprauta | | Heildar-rúmmál Removab innrennslis-þykkis, lausnar | 9 mg/ml (0,9%) Natrium klóríðlausn til inndælingar | Endanlegt rúmmál fyrir lyfjagjöf |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|--|----------------------------------|
| | 10 míkrogrömm, áfyllt sprauta | 50 míkrogrömm, áfyllt sprauta | | | |
| 1. innrennsli 10 míkrogrömm | 1 | | 0,1 ml | 10 ml | 10,1 ml |
| 2. innrennsli 20 míkrogrömm | 2 | | 0,2 ml | 20 ml | 20,2 ml |
| 3. innrennsli 50 míkrogrömm | | 1 | 0,5 ml | 49,5 ml | 50 ml |
| 4. innrennsli 150 míkrogrömm | | 3 | 1,5 ml | 48,5 ml | 50 ml |

Mynd 2 Skýringarmynd af flutningi Removab úr áfylltri sprautu í 50 ml sprautuna



Lyfjagjöf

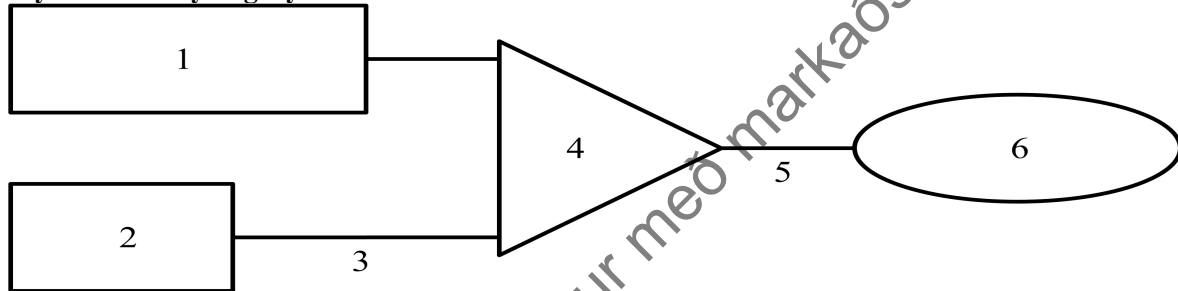
Legg fyrir lyfjagjöf í kviðarhol á að setja inn með aðstoð ómtækis í umsjón læknis með reynslu af framkvæmd lyfjagjafar í kviðarhol. Leggurinn er notaður fyrir frárennsli skinnholsvökva og innrennsli þynnts Removab og natriumklóríðlausnar 9 mg/ml (0,9%) lausnar. Mælt er með því að leggurinn sé kyrr í kviðarholinu meðan á meðferðartímanum í heild stendur. Hann má fjarlægja daginn eftir síðasta innrennsli.

Fyrir hverja Removab lyfjagjöf verður að láta skinnholsvökvann renna burt, í það minnsta þar til vökvinn hættir að renna af sjálfsdáðum eða einkennin hætta (sjá kafla 4.4). Eftir það skal gefa innrennsli með 500 ml af 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn fyrir hverja lyfjagjöf með Removab til að hjálpa til við dreifingu mótefnisins í kviðarholi.

Removab skal gefa í kviðarhol með innrennslistíma sem nemur minnst 3 klst. með stöðugu innrennsliðælingarkerfi eins og hér segir:

- Setjið 50 ml sprautuna með þynntri Removab innrennsliðlausninni í mælingardæluna.
- Fyllið á tengdan gegnflæðisslögubúnað á mælingardælunni með þynntri Removab innrennsliðlausninni. Nota verður gegnflæðisslöngu með innra þvermál 1 mm og af lengdinni 150 cm.
- Tengjið gegnflæðisslöguna við Y-tengið.
- Samtímis hverri notkun Removab skal gefa innrennsli með 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn með innrennsliðventli/Y-tengi í gegnflæðisleiðslu leggjarins.
- Stillið dæluhraðann til samræmis við það rúmmál lyfs sem gefa á og tilætlaðan innrennslistíma.
- Þegar 50 ml sprautan með þynntu Removab innrennsliðlausninni er tóm skal skipta henni út fyrir 50 ml sprautu með 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð, stungulyf, lausn, þar til tilætluðum innrennslistíma er lokið til að hreinsa út það sem eftir er í gegnflæðisleiðslunni (u.þ.b. 2 ml) við óbreyttar aðstæður. Fleygja má því 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sem eftir er.
- Haldið leggnum lokuðum fram að næsta innrennsli.
- Daginn eftir að síðasta innrennslið hefur farið fram þarf að framkalla frárennsli þar til vökvinn hættir að renna af sjálfsdáðum. Að því loknu má fjarlægja legginn.

Mynd 3 Skýringaryfirlit um innrennslikerfið



- 1 250 ml Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab lausn fyrir innrennsli í kviðarhol
- 3 Gegnflæðisslögur (1 mm að innra þvermáli, 150 cm að lengd)
- 4 Innrennsliðventill
- 5 Gegnflæðisleiðsla
- 6 Leggur

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/09/512/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 apríl 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18 desember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja: Removab 10 míkrogrömm

1. HEITI LYFS

Removab 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 10 míkrogrömm catumaxomab í 0,1 ml lausn, sem samsvarar 0,1 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Natríumsítrat, sítrínsýrueinhýdrat, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.
1 áfyllt sprauta.
1 sæfð dæla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/512/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna: Removab 10 míkrogrömm

1. HEITI LYFS

Removab 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Neovii Biotech GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

1 áfyllt sprauta.

Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta: Removab 10 míkrogrömm

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Removab 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,1 ml

6. ANNAD

Neovii Biotech GmbH

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja: Removab 50 míkrogrömm

1. HEITI LYFS

Removab 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 50 míkrogrömm catumaxomab í 0,5 ml lausn, sem samsvarar 0,1 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Natríumsítrat, sítrínsýrueinhýdrat, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.
1 áfyllt sprauta.
1 sæfð dæla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/512/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna: Removab 50 míkrogrömm

1. HEITI LYFS

Removab 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Neovii Biotech GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

1 áfyllt sprauta.

Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta: Removab 50 míkrogrömm

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Removab 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

Neovii Biotech GmbH

**VARNAÐARORÐ LÍMMIDA SEM FESTA SKAL VIÐ 50 ml SPRAUTU SEM INNIHELDUR
ÞYNNTA REMOVAB LAUSN TIL NOTKUNAR Í KVIÐARHOL**

(Hluti af ytri öskju)

Þynnt Removab.

Aðeins til notkunar í kviðarhol.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Removab 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn Catumaxomab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Removab og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Removab
3. Hvernig nota á Removab
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Removab
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Removab og við hverju það er notað

Removab inniheldur virka innihaldsefnið catumaxomab sem er einstofna mótefni. Það greinir prótein á yfirborði krabbameinsfrumna og fær ónæmisfrumur til liðs við sig til að eyða þeim.

Removab er notað til að meðhöndla illkynja skínuholsvökva þegar engin stöðluð meðferð er tiltæk eða ef hún er ekki lengur möguleg.

Illkynja skínuholsvökvi vökvassöfnun í kvið (kviðarholi) af völdum tiltekinna gerða krabbameins.

2. Áður en byrjað er að nota Removab

Ekki má nota Removab

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir catumaxomab eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir mýsa- eða rottupróteinum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Removab er notað. Mikilvægt er að þú segir læknum ef þú hefur eitthvað af eftirfarandi:

- uppsafnaður vökvi í kviðarholi
- hendur ásamt fótum eru kaldar, þú hefur yfirliðstilfinningu, átt í erfiðleikum með þvaglát, hefur aukinn hjartslátt og finnur fyrir slappleika (einkenni um lítið blóð)
- þyngdaraukning, máttleysi, mæði og vökvauppsöfnun (einkenni um lítið prótín í blóði)
- svima- og yfirliðstilfinning (einkenni um lágan blóðþrýsting)
- hjarta- og blóðrásarvandamál
- nýrna- eða lifrarvandamál
- sýking.

Áður en þú hefur Removab meðferð mun lækinn athuga hjá þér:

- Líkamsmassastuðul (Body Mass Index (BMI)), sem fer eftir hæð þinni og þyngd
- Kornofsky stuðul (Karnofsky Index), sem mælir almenna getu þína

Líkamsmassastuðull þinn þarf að vera yfir 17 (eftir frárennsli skínuholsvökva) og Karnofsky stuðullinn yfir 60 til að þú getir notað lyfið.

Innrennslistengdar aukaverkanir og kviðverkur eru mjög algengar aukaverkanir (sjá kafla 4). Þú munt fá önnur lyf til að draga úr hita, verkjum eða bólgu sem Removab veldur (sjá kafla 3).

Börn og unglingar

Removab á ekki að nota fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Removab

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Notaðu ekki Removab á meðgöngu nema á því sé brýn þörf.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum svo sem svima eða kuldahrolli meðan á lyfjagjöf stendur eða í kjölfar hennar, þá ættirðu hvorki að aka né stjórna vélum fyrr en þau hverfa.

3. Hvernig nota á Removab

Þú færð Removab í umsjá læknis með reynslu af meðhöndlun krabbameins. Í kjölfar Removab innrennslis verður haft eftirlit með þér samkvæmt ákvörðun læknisins.

Áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur kannstu að fá önnur lyf til að draga úr hita eða bólgu af völdum Removab.

Removab er gefið sem 4 innrennsli í kviðarhol með stigaukandi skömmtum (10, 20, 50 og 150 míkrogrömm), aðskildum með minnst 2 almanaksdögum án innrennslis (þú færð til að mynda innrennsli á degi 0, 3, 7 og 10). Innrennslið verður að gefa með jöfnum hraða í minnst 3 klukkustundir. Heildarmeðferðartíminn skal ekki vera lengri en 20 dagar.

Leggur verður staðsettur í kviðarholinu allan meðferðartímann, þar til daginn eftir síðasta innrennslið.

Leitið til læknisins ef þú er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengustu alvarlegu aukaverkanir Removab eru innrennslistengdar aukaverkanir og aukaverkanir sem tengjast meltingarfærum (magi og þarmar).

Innrennslistengdar aukaverkanir

Meðan á innrennsli Removab stendur og á eftir innrennsli Removab er líklegt að 1 af hverjum 10 sjúklingum (mjög algengar) finni fyrir innrennslistengdum aukaverkunum. Algengustu innrennslistengdu aukaverkanirnar, sem eru yfirleitt vægar til miðlungi miklar, eru hiti, hrollur, ógleði og uppköst.

Ef slíkar aukaverkanir koma fram skal láta lækinn vita eins fljótt og auðið er. Læknirinn getur íhugað að draga úr innrennslishraða Removab eða veita viðbótarmeðferð til að draga úr þessum einkennum.

Samspil einkenna svo sem mjög hraður hjartsláttur, hiti og andnað getur orðið hjá allt að 4 af hverjum 10 sjúklingum. Þessi einkenni koma einkum fyrir innan sólarhrings frá innrennsli Removab og geta orðið lífshættuleg en vel má ráða bót á þeim með viðbótarmeðferð.

Ef slík einkenni koma fyrir skal hafa samband við lækni tafarlaust, því bregðast þarf við þessum aukaverkunum og meðhöndla þær tafarlaust.

Aukaverkanir sem tengjast meltingarfærum

Viðbrögð frá meltingarvegi svo sem kviðverkir, ógleði, uppköst og niðurgangur koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum (mjög algengar) en eru yfirleitt væg eða miðlungsmikil og svara vel viðbótarmeðferð.

Ef slíkar aukaverkanir koma fram skal láta lækinn vita eins fljótt og auðið er. Læknirinn getur íhugað að draga úr innrennslishraða Removab eða veita viðbótarmeðferð til að draga úr þessum einkennum.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir

Mjög algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Þreyta

Algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lystarleysi
- Vökvaskortur
- Fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Lækkað magn kalsíums og natríums í blóði
- Mjög hraður hjartsláttur
- Hár eða lágur blóðþrýstingur
- Kviðverkur samfara erfiðleikum við hægðalosun eða hægðastíflu, hægðatregða
- Mæði
- Vökvasöfnun kringum lungu sem veldur brjóstverk og andnað
- Bólga í gallrásum
- Húðroði, útbrot
- Mjög hraður hjartsláttur, hiti, mæði, yfirliðs- eða vönkunartilfinning
- Samsett einkenni vegna losunar bólgumiðlandi efna
- Heilsufari hrakar almennt, almenn vanlíðan og slappleiki
- Vökvasöfnun
- Ofnæmi

Sjaldgæfar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Hnútar undir húðinni aftan á fótleggjunum sem kunna að breytast í sár og skilja ör eftir sig.
- Bólga og verkur eða brunatilfinning og stingir á svæðinu kringum legginn
- Fækkun blóðflagna, blóðstorknunarvandamál
- Blæðing í maga eða iðrum, kom fram í blóði í uppköstum eða sem rauðar eða svartar hægðir
- Húðviðbrögð, alvarleg húðofnæmisviðbrögð (húðbólga)
- Köst
- Lungnavandamál, að meðtöldum blóðtappa í lungum
- Lítið súrefnismagn í blóði
- Alvarleg nýrnnavandamál
- Lyf fer utan æðar (ótilætlaður leki lyfsins úr holleggskerfi í kviðarholi inn í nærliggjandi vefi).

Ef slíkar aukaverkanir koma fyrir skal láta lækinn vita eins fljótt og auðið er. Hugsanlega þarf að meðhöndla þessar aukaverkanir.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Verkur
- Fækkun eða fjölgun hvítra blóðkorna
- Lækkað magn kalíums í blóði
- Lækkað magn próteina í blóði
- Aukning gallrauða í blóði
- Snúningstilfinning
- Meltingartruflanir, magavandamál, brjóstsviði, uppþemba, vindgangur, munnþurrkur
- Inflúensulík einkenni
- Svimi eða höfuðverkur
- Brjóstverkur
- Svíttaukning
- Sýkingar
- Aukið magn próteina í þvagi
- Bakverkur, verkir í vöðvum og liðum
- Kvíði og svefnvandamál
- Kláðaútbrot eða ofsakláði
- Roði húðarinnar kringum legginn
- Roðnun
- Hósti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Removab

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota skal tilbúna lausn tafarlaust.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Removab inniheldur

- Virka innihaldsefnið er catumaxomab (10 míkrogrömm í 0,1 ml, samsvarar 0,1 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, sítrínsýrueinhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Removab og pakkningastærðir

Removab kemur fyrir sem tært og litlaust innrennslisþykki, lausn í áfylltri sprautu með dælu. Pakkningastærð með 1 einingu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Sjá upplýsingar um þynningu og lyfjagjöf Removab í kafla 6.6 í Samantekt á eiginleikum lyfs sem fylgir hverri pakkningu af Removab 10 míkrogrömmum og Removab 50 míkrogrömmum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Removab 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn Catumaxomab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Removab og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Removab
3. Hvernig nota á Removab
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Removab
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Removab og við hverju það er notað

Removab inniheldur virka innihaldsefnið catumaxomab sem er einstofna mótefni. Það greinir prótein á yfirborði krabbameinsfrumna og fær ónæmisfrumur til liðs við sig til að eyða þeim.

Removab er notað til að meðhöndla illkynja skínuholsvökva þegar engin stöðluð meðferð er tiltæk eða ef hún er ekki lengur möguleg.

Illkynja skínuholsvökvi vökvassöfnun í kvið (kviðarholi) af völdum tiltekinna gerða krabbameins.

2. Áður en byrjað er að nota Removab

Ekki má nota Removab

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir catumaxomab eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir mýsa- eða rottupróteinum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Removab er notað. Mikilvægt er að þú segir læknum ef þú hefur eitthvað af eftirfarandi:

- uppsafnaður vökvi í kviðarholi
- hendur ásamt fótum eru kaldar, þú hefur yfirliðstilfinningu, átt í erfiðleikum með þvaglát, hefur aukinn hjartslátt og finnur fyrir slappleika (einkenni um lítið blóð)
- þyngdaraukning, máttleysi, mæði og vökvauppsöfnun (einkenni um lítið prótín í blóði)
- svima- og yfirliðstilfinning (einkenni um lágan blóðþrýsting)
- hjarta- og blóðrásarvandamál
- nýrna- eða lifrarvandamál
- sýking.

Áður en þú hefur Removab meðferð mun lækinn athuga hjá þér:

- Líkamsmassastuðul (Body Mass Index (BMI)), sem fer eftir hæð þinni og þyngd
- Kornofsky stuðul (Karnofsky Index), sem mælir almenna getu þína

Líkamsmassastuðull þinn þarf að vera yfir 17 (eftir frárennsli skínuholsvökva) og Karnofsky stuðullinn yfir 60 til að þú getir notað lyfið.

Innrennslistengdar aukaverkanir og kviðverkur eru mjög algengar aukaverkanir (sjá kafla 4). Þú munt fá önnur lyf til að draga úr hita, verkjum eða bólgu sem Removab veldur (sjá kafla 3).

Börn og unglingar

Removab á ekki að nota fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Removab

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Notaðu ekki Removab á meðgöngu nema á því sé brýn þörf.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum svo sem svima eða kuldahrolli meðan á lyfjagjöf stendur eða í kjölfar hennar, þá ættirðu hvorki að aka né stjórna vélum fyrr en þau hverfa.

3. Hvernig nota á Removab

Þú færð Removab í umsjá lækis með reynslu af meðhöndlun krabbameins. Í kjölfar Removab innrennslis verður haft eftirlit með þér samkvæmt ákvörðun læknisins.

Áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur kannstu að fá önnur lyf til að draga úr hita eða bólgu af völdum Removab.

Removab er gefið sem 4 innrennsli í kviðarhol með stigaukandi skömmtum (10, 20, 50 og 150 míkrogrömm), aðskildum með minnst 2 almanaksdögum án innrennslis (þú færð til að mynda innrennsli á degi 0, 3, 7 og 10). Innrennslið verður að gefa með jöfnum hraða í minnst 3 klukkustundir. Heildarmeðferðartíminn skal ekki vera lengri en 20 dagar.

Leggur verður staðsettur í kviðarholinu allan meðferðartímann, þar til daginn eftir síðasta innrennslið.

Leitið til læknisins ef þú er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengustu alvarlegu aukaverkanir Removab eru innrennslistengdar aukaverkanir og aukaverkanir sem tengjast meltingarfærum (magi og þarmar).

Innrennslistengdar aukaverkanir

Meðan á innrennsli Removab stendur og á eftir innrennsli Removab er líklegt að 1 af hverjum 10 sjúklingum (mjög algengar) finni fyrir innrennslistengdum aukaverkunum. Algengustu innrennslistengdu aukaverkanirnar, sem eru yfirleitt vægar til miðlungi miklar, eru hiti, hrollur, ógleði og uppköst.

Ef slíkar aukaverkanir koma fram skal láta lækinn vita eins fljótt og auðið er. Læknirinn getur íhugað að draga úr innrennslishraða Removab eða veita viðbótarmeðferð til að draga úr þessum einkennum.

Samspil einkenna svo sem mjög hraður hjartsláttur, hiti og andnað getur orðið hjá allt að 4 af hverjum 10 sjúklingum. Þessi einkenni koma einkum fyrir innan sólarhrings frá innrennsli Removab og geta orðið lífshættuleg en vel má ráða bót á þeim með viðbótarmeðferð.

Ef slík einkenni koma fyrir skal hafa samband við lækni tafarlaust, því bregðast þarf við þessum aukaverkunum og meðhöndla þær tafarlaust.

Aukaverkanir sem tengjast meltingarfærum

Viðbrögð frá meltingarvegi svo sem kviðverkir, ógleði, uppköst og niðurgangur koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum (mjög algengar) en eru yfirleitt væg eða miðlungsmikil og svara vel viðbótarmeðferð.

Ef slíkar aukaverkanir koma fram skal láta lækinn vita eins fljótt og auðið er. Læknirinn getur íhugað að draga úr innrennslishraða Removab eða veita viðbótarmeðferð til að draga úr þessum einkennum.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir

Mjög algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Þreyta

Algengar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lystarleysi
- Vökvaskortur
- Fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Lækkað magn kalsíums og natríums í blóði
- Mjög hraður hjartsláttur
- Hár eða lágur blóðþrýstingur
- Kviðverkur samfara erfiðleikum við hægðalosun eða hægðastíflu, hægðatregða
- Mæði
- Vökvasöfnun kringum lungu sem veldur brjóstverk og andnað
- Bólga í gallrásum
- Húðroði, útbrot
- Mjög hraður hjartsláttur, hiti, mæði, yfirliðs- eða vönkunartilfinning
- Samsett einkenni vegna losunar bólgumiðlandi efna
- Heilsufari hrakar almennt, almenn vanlíðan og slappleiki
- Vökvasöfnun
- Ofnæmi

Sjaldgæfar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Hnútar undir húðinni aftan á fótleggjunum sem kunna að breytast í sár og skilja ör eftir sig.
- Bólga og verkur eða brunatilfinning og stingir á svæðinu kringum legginn
- Fækkun blóðflagna, blóðstorknunarvandamál
- Blæðing í maga eða iðrum, kom fram í blóði í uppköstum eða sem rauðar eða svartar hægðir
- Húðviðbrögð, alvarleg húðofnæmisviðbrögð (húðbólga)
- Köst
- Lungnavandamál, að meðtöldum blóðtappa í lungum
- Lítið súrefnismagn í blóði
- Alvarleg nýrnavandamál
- Lyf fer utan æðar (ótilætlaður leki lyfsins úr holleggskerfi í kviðarholi inn í nærliggjandi vefi).

Ef slíkar aukaverkanir koma fyrir skal láta lækinn vita eins fljótt og auðið er. Hugsanlega þarf að meðhöndla þessar aukaverkanir.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Verkur
- Fækkun eða fjölgun hvítra blóðkorna
- Lækkað magn kalíums í blóði
- Lækkað magn próteina í blóði
- Aukning gallrauða í blóði
- Snúningstilfinning
- Meltingartruflanir, magavandamál, brjóstsviði, uppþemba, vindgangur, munnþurrkur
- Inflúensulík einkenni
- Svimi eða höfuðverkur
- Brjóstverkur
- Svíttaukning
- Sýkingar
- Aukið magn próteina í þvagi
- Bakverkur, verkir í vöðvum og liðum
- Kvíði og svefnvandamál
- Kláðaútbrot eða ofsakláði
- Roði húðarinnar kringum legginn
- Roðnun
- Hósti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Removab

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota skal tilbúna lausn tafarlaust.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Removab inniheldur

- Virka innihaldsefnið er catumaxomab (50 míkrogrömm í 0,5 ml, samsvarar 0,1 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, sítrínsýrueinhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Removab og pakkingastærðir

Removab kemur fyrir sem tært og litlaust innrennslisþykki, lausn í áfylltri sprautu með dælu. Pakkingastærð með 1 einingu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Sjá upplýsingar um þynningu og lyfjagjöf Removab í kafla 6.6 í Samantekt á eiginleikum lyfs sem fylgir hverri pakkningu af Removab 10 míkrogrömmum og Removab 50 míkrogrömmum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI IV

FORSENDUR FYRIR EINN VIÐBÓTARENDURNÝJUN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

- **Forsendur fyrir einni viðbótarendurnýjun**

Á grundvelli gagna sem fram hafa komið síðan upphaflegt markaðsleyfi var veitt telur sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að ávinnings-áhættujafnvægi Removab sé enn jákvætt, en telur að fylgjast beri náið með öryggi lyfsins af eftirfarandi ástæðum:

- Óvissa er um vitneskju um sjaldgæf óæskileg áhrif Removab því að öryggismatið er afar takmarkað enn sem komið er, sökum þess hve fáir sjúklingar hafa fengið meðferð með lyfinu.

Af þessum sökum hefur sérfræðinefndin ákveðið, á grundvelli öryggismats Removab, sem kveður á um að skila þurfi árlegri samantekt um öryggi lyfsins (PSUR), að markaðsleyfishafi skuli leggja fram umsókn um eina endurnýjun til viðbótar að 5 árum liðnum.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi