

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegištuotas vaisinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Removab 10 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užpildytame švirkšte yra 10 mikrogramų katmaksomabo* 0,1 ml tirpalo, kas atitinka 0,1 mg/ml.

*žiurkės–pelės hibridinis monokloninis antikūnas IgG2, gaminamas žiurkės–pelės hibrindinių–hibridominių ląstelių linijoje

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių, sergančių EpCAM teigiama karcinoma, piktybiniame ascite gydyti, švirkščiant į pilvaplėvės ertmę, kai standartinis gydymas negalimas arba jo taikyti neįmanoma.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Removab reikia vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant priešnavikinius vaistinius preparatus.

Dozavimas

Prieš infuziją į pilvaplėvės ertmę, parengtiniam gydymui rekomenduojama vartoti skausmą ar karščiavimą mažinančių arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (žr. 4.4 skyrių).

Removab dozavimo planą sudaro keturios infuzijos į pilvaplėvės ertmę:

pirmoji dozė:	10 mikrogramų 0-ą parą
antroji dozė:	20 mikrogramų 3-iąją parą
trečioji dozė:	50 mikrogramų 7-ąją parą
ketvirtoji dozė:	150 mikrogramų 10-ąją parą

Removab turi būti vartojamas infuzijos į pilvaplėvės ertmę būdu, infuzuojant pastoviu greičiu mažiausiai 3 valandas. Klinikinių tyrimų metu buvo tiriama 3 valandų ir 6 valandų infuzijos laikas. Priklausomai nuo paciento sveikatos būklės, pirmąsias keturias dozes gali reikėti suleisti per 6 valandas.

Tarp infuzijų turi būti ne mažiau nei dviejų kalendorinių parų, per kurias infuzija nebuvo atliekama, pertrauka. Pasireiškus reikšmingoms nepageidaujamos reakcijos, pertrauka tarp infuzijų gali būti ilgesnė. Visas gydymo laikotarpis neturėtų būti ilgesnis nei 20 dienų.

Stebėjimas

Po Removab infuzijos rekomenduojama tinkamai stebėti pacientą. Pagrindžiamojo tyrimo metu

pacientai buvo stebimi 24 val. po kiekvienos infuzijos.

Specialios populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nebuvo tiriami pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas ir (arba) kuriems metastazės apėmė daugiau kaip 70% kepenų, ir (arba) buvo vartų venos trombozė arba obstrukcija. Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, tiriami nebuvo. Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Removab nėra skirtas vaikų populiacijai nustatyta indikacijai.

Vartojimo metodas

Removab reikia vartoti **tik infuzijos į pilvaplėvės ertmę būdu**.

Removab **negalima** vartoti vienkartinės injekcijos į pilvaplėvės ertmę būdu ar bet koku kitu vartojimo būdu.

Informacija apie naudojamą perfuzinę sistemą pateikta 4.4 skyriuje.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš skiriant šį vaistinį preparatą

Prieš vartojimą Removab koncentratas infuziniam tirpalui praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tada praskiesto Removab tirpalo infuzijos į pilvaplėvės ertmę atliekamos pastoviu greičiu, naudojant tinkamą infuzinės pompos sistemą.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas pelinių šeimos graužikų (žiurkių ir (arba) pelių) baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Removab **negalima** vartoti, vienkartinės injekcijos ar kitu, kitoku nei į pilvaplėvės ertmę, būdu.

Su citokinų išsiskyrimu susiję simptomai

Kadangi katumaksomabui jungiantis su imuninėmis ir tumoro ląstelėmis išsiskiria uždegiminiai ir citotoksiniai citokinai, Removab vartojimo metu ir po jo labai dažnai nustatyti tokie su citokinų išsiskyrimu susiję simptomai, kaip karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir šaltkrėtis (žr. 4.8 skyrių). Dažnai pasitaikė dusulys ir hipotenzija arba hipertenzija. Piktybiniu ascitu sirgusių pacientų atliekamų klinikinių tyrimų metu prieš Removab infuziją skausmui ir karščiavimui mažinti paprastai į veną buvo švirkščijama 1 000 mg paracetamolio. Nepaisant šio parengtinio gydymo, pacientams pasireiškė aukščiau aprašytos siekančios 3 intensyvumo laipsnį, vertinant pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto Bendrosios terminologijos nepageidaujamo poveikio kriterijus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), 3.0 versija), nepageidaujamos reakcijos. Parengtiniam gydymui rekomenduojama vartoti kitų arba papildomų įprastinių skausmą ar karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.

Sisteminis uždegiminio atsako sindromas (SUAS), kuris taip pat gali dažnai pasireikšti dėl katumaksomabo poveikio mechanizmo, paprastai išsivysto per 24 valandas nuo Removab infuzijos, tokiais simptomais kaip karščiavimas, tachikardija, padažnėjęs kvėpavimas ir leukocitozė (žr. 4.8

skyrių). Rizikai sumažinti galima taikyti standartinį gydymą arba iš anksto paskirti vaistų, pvz., skausmą ar karščiavimą mažinančių medikamentų arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.

Pilvo skausmas

Dažna nepageidaujama reakcija buvo pilvo skausmas. Manoma, kad šis praeinantis poveikis iš dalies pasireiškė dėl vaistinio preparato vartojimo į pilvaplėvės ertmę.

Būklė ir KMI

Prieš pradėdant gydymą Removab, reikia užtikrinti tinkamą ligonio būklę. Kūno masės indeksas (KMI) turi būti didesnis kaip 17 (nustatoma po ascitinio skysčio drenavimo), o Karnovskio indeksas - didesnis kaip 60.

Ūminės infekcijos

Jei pasireiškia imuninei sistemai kenkiantys veiksniai, ypač ūmios infekcijos, Removab skirti nerekomenduojama.

Ascitinio skysčio drenavimas

Kad būtų užtikrinta stabili kraujotaka ir inkstų funkcija, prieš gydant Removab būtina drenuoti ascitinį skystį. Ascitinio skysčio drenavimą reikia tęsti bent tol, kol jis liaujasi savaime tekėjęs arba palengvėja simptomai, ir, jei būtina, reikia taikyti palaikomąjį pakaitinį gydymą kristaloidų ir (arba) koloidų tirpalais.

Pacientai, kuriems pasireiškia kraujotakos nepakankamumas, edema arba hipoproteinemija

Prieš kiekvieną Removab infuziją reikia įvertinti kraujo tūrį, baltymo kiekį kraujyje, pulsą ir inkstų funkciją. **Prieš kiekvieną Removab infuziją privaloma koreguoti tokias būkles, kaip hipovolemija, hipoproteinemija, hipotenzija, kraujotakos nepakankamumas ir ūminis inkstų funkcijos sutrikimas.**

Kepenų funkcijos sutrikimas arba vartų venos trombozė (obstrukcija)

Nebuvo tiriami pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas ir (arba) metastazės apėmė daugiau nei 70% kepenų, ir (arba) buvo vartų venos trombozė (obstrukcija). Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, tiriami nebuvo. Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie katumaksomabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Removab nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar katumaksomabas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Removab.

Vaisingumas

Duomenų apie katumaksomabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Removab gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai.

Pacientams, kuriems pasireiškia su infuzijomis susiję simptomai, patariama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol simptomai palengvės.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijų duomenys buvo paimti iš integruotos 12 klinikinių tyrimų saugumo analizės. 728 pacientams katumaksomabas buvo infuzuojamas į pilvaplėvės ertmę: 293 pacientams – 6 valandas, o 435 pacientams – 3 valandas.

Removab bendrajam saugumo profiliui būdingi simptomai, susiję su citokinių išsiskyrimu ir virškinimo trakto reakcijomis.

Su citokinių išsiskyrimu susijusios reakcijos: SUAS – potencialiai gyvybei pavojingas tachikardijos, karščiavimo ir (arba) dusulio derinys, gali išsivystyti per 24 valandas nuo katumaksomabo infuzijos ir išnyksta taikant simptominių gydymą. Kitos su citokinių išsiskyrimu susijusios reakcijos, pavyzdžiui, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ir vėmimas, yra labai dažnai pranešamos reakcijos, kurių intensyvumas vertinamas 1 ir 2 laipsniu pagal CTCAE (JAV Nacionalinis vėžio institutas, 4.0 versija). Šie simptomai atspindi katumaksomabo veikimo mechanizmą ir apskritai yra visiškai grįžtami.

Virškinimo trakto reakcijos, pavyzdžiui, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, pasireiškia labai dažnai, o jų intensyvumas dažniausiai vertinamas 1 ir 2, o kartais ir dar aukštesniu laipsniu pagal CTCAE. Šios reakcijos reaguoja į tinkamą simptominių gydymą.

Katumaksomabo 3 valandų trukmės infuzijos ir 6 valandų trukmės infuzijos saugumo profiliai, lyginant nepageidaujamo poveikio pobūdį, dažnį ir sunkumą, iš esmės panašūs. Atliekant infuziją per 3 valandas pastebėtas tam tikrų nepageidaujamų reakcijų, įskaitant šaltkrėtį, hipotenziją (1 / 2 laipsnių), viduriavimą (visų laipsnių) ir nuovargį (1 / 2 laipsnių), pasireiškimo padažnėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, pateikiamos lentelėje

1 lentelėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų klasę. Dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė pacientai, gydyti katumaksomabu

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Dažni</i>	Infekcija.
<i>Nedažni</i>	Kietoji eritema* (lot. <i>erythaema induratum</i>), su prietaiso naudojimu susijusi infekcija*.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Anemija*, limfocitopenija, leukocitozė, neutrofilija.
<i>Nedažni</i>	Trombocitopenija*, koaguliopatija*.
Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Citokinių išsiskyrimo sindromas*, padidėjęs jautrumas*.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Sumažėjęs apetitas* / anoreksija, dehidratacija*, hipokalemija, hipoalbuminemija, hiponatremija*, hipokalcemija*, hipoproteinemija.
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Nerimas, nemiga.
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Galvos skausmai, svaigimas.
<i>Nedažni</i>	Traukuliai*.

Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Galvos svaigimas.
Širdies sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Tachikardija*, įskaitant sinusinę tachikardiją.
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Hipotenzija*, hipertenzija*, raudonis.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Dusulys*, pleuros eksudacija*, kosulys.
<i>Nedažni</i>	Plaučių embolija*, hipoksija*.
Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažni</i>	Pilvo skausmas*, pykinimas*, vėmimas*, viduriavimas*.
<i>Dažni</i>	Vidurių užkietėjimas*, dispepsija, pilvo pūtimas, dalinis žarnyno nepraeinamumas*, flatulencija, skrandžio veiklos sutrikimas, žarnyno nepraeinamumas*, gastroezofaginio reflukso liga, burnos džiuvimas.
<i>Nedažni</i>	Kraujavimas iš virškinimo trakto*, žarnų obstrukcija*.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Cholangitas*, hiperbilirubinemija.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Bėrimas*, eritema*, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys.
<i>Nedažni</i>	Odos reakcija*, alerginis dermatitas*.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Nugaros skausmas, raumenų skausmas, artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Proteinurija.
<i>Nedažni</i>	Ūminis inkstų nepakankamumas*.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažni</i>	Karščiavimas*, nuovargis*, šaltkrėtis*.
<i>Dažni</i>	Skausmas, astenija*, sisteminis uždegiminio atsako sindromas*, edema, įskaitant periferinę edemą*, bendras fizinės sveikatos pablogėjimas*, krūtinės skausmas, į gripą panašus sindromas, negalavimas*, eritema kateterio vietoje.
<i>Nedažni</i>	Ekstravazacija*, vartojimo vietos uždegimas*.

* užfiksuotos ir kaip sunkios nepageidaujamos reakcijos.

pabraukta: žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ skyriuje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Taikomi tokie JAV Nacionalinio vėžio instituto CTCAE kriterijų (4.0 versija) apibrėžimai:

1 CTCAE laipsnis = nesunkus, 2 CTCAE laipsnis = vidutinio sunkumo, 3 CTCAE laipsnis = sunkus, 4 CTCAE laipsnis = keliantis grėsmę gyvybei

Su citokinų išsiskyrimu susiję simptomai, kurie pasireiškė intensyviau

5.1 % pacientų nustatytas 3 intensyvumo laipsnio pagal CTCAE karščiavimas, esant citokinų išsiskyrimui (1,0 %), šaltkrėčiui (0,8 %), pykinimui (3,4 %), vėmimui (4,4 %), dusuliui (1,6 %) ir hipotenzijai arba hipertenzijai (2,1 % ir 0,8 %). Vienam pacientui (0,1 %) dusulys ir trims pacientams (0,4 %) hipotenzija pasireiškė 4 intensyvumo laipsnio pagal CTCAE. Skausmo ir karščiavimo simptomus galima palengvinti arba jų išvengti, iš anksto paskyrus medikamentų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sisteminis uždegiminio atsako sindromas (SUAS)

3,8 % pacientų 24 valandų laikotarpyje po katmaksomabo infuzijos pasireiškė SUAS simptomai. Trims pacientams (0,4 %) SUAS buvo stebimas 4 intensyvumo laipsnio pagal CTCAE. Šios reakcijos išnyko, taikant simptominių gydymą.

Pilvo skausmas

43,7 % pacientų kaip nepageidaujama reakcija pasireiškė pilvo skausmas, 8,2 % pacientų ji buvo

3 laipsnio, bet praėjo taikant simptominių gydymą.

Kepenų fermentai

Po Removab skyrimo dažnai nustatytas praeinantis kepenų fermentų kiekio padidėjimas. Apskritai laboratorinių parametrų pokyčiai nebuvo kliniškai reikšmingi ir baigus gydymą dažniausiai grįždavo iki prieš gydymą buvusių verčių.

Tik jeigu toks padidėjimas kliniškai reikšmingas arba išlieka po gydymo pabaigos, reikia apsvarstyti tolesnės diagnostikos arba gydymo reikalingumą.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Pacientams, kuriems buvo vartojama didesnė nei rekomenduojama katumaksomabo dozė, pasireiškė sunkesnės nepageidaujamos reakcijos (3 laipsnio).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė —antineoplastinės medžiagos, monokloniniai antikūnai, ATC kodas — L01XC09

Veikimo mechanizmas

Katumaksomabas yra trijų funkcijų žiurkės-pelės hibridinis monokloninis antikūnas, specifiskai veikiantis prieš epitelio ląstelių adhezijos molekules (EpCAM) ir CD3 antigenus.

EpCAM antigenų ekspresija sustiprėja daugumos karcinomų atveju (2 lentelė). CD3 pasireiškia subrendusiose T-ląstelėse kaip T-ląstelių receptoriaus sudedamoji dalis. Sąveika su papildomomis imuninėmis ląstelėmis per Fc γ receptorių galima dėl trečiosios funkcinio prijungimo vietos katumaksomabo Fc regione.

Dėl katumaksomabo prisijungimo savybių tumoro ląstelės, T-ląstelės ir papildomos imuninės ląstelės smarkiai priartėja viena prie kitos. Todėl prasideda vieninga imuninė reakcija prieš tumoro ląsteles, kurioje dalyvauja skirtingi veikimo mechanizmai, pavyzdžiui, T-ląstelių aktyvacija, nuo antikūnių priklausoma ląstelinė citotoksinė (APLC) reakcija, nuo papildoma priklausoma citotoksinė (KPC) reakcija ir fagocitozė. To pasekmė – naviko ląstelių sunaikinimas.

2 lentelė EpCAM ekspresija daugiausia ascitą sukeliančiose vėžio rūšyse

Vėžio rūšis	Literatūros duomenys		Retrospektyvus tyrimo IP-CAT-AC-03 duomenys
	EpCAM ekspresuojančių navikų procentas	EpCAM teigiamų eksudacijų procentas	EpCAM teigiamų eksudacijų procentas
Kiaušidžių	90–92	79–100	98
Skrandžio	96	75–100	100
Storosios žarnos	100	87–100	100
Kasos vėžys	98	83–100	80
Krūties	45*–81	71–100	86
Gimdos gleivinės	94	100	100

*= lobulinis krūties vėžys

Farmakodinaminis poveikis

Katumaksomabo veikimas prieš tumoro ląsteles įrodytas *in vitro* ir *in vivo* tyrimais. Efektyvus tumoro ląstelių *in vitro* naikinimas katumaksomabu buvo stebimas esant silpnai ir stipriai tikslių ląstelių EpCAM antigeno ekspresijai, nepriklausomai nuo pirminio tumoro tipo. Katumaksomabo *in vivo* poveikis prieš tumorą buvo patvirtintas imunologiškai susilpnintame pelės kiaušidžių vėžio modelyje, kai, gydant katumaksomabu ir leidžiant žmogaus periferinio kraujo mononuklearų ląsteles į pilvaplėvės ertmę, tumoro vystymasis sulėtėjo.

Klinikinis veiksmingumas

Katumaksomabo efektyvumas buvo įrodytas dviejuose III fazės klinikiniuose tyrimuose. Ne baltųjų rasės pacientai šiuose klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo.

IP-REM-AC-01

Pagrindinio dviejų atsitiktine tvarka atrinktų imčių grupių atvirojo II/III fazės klinikinio tyrimo metu tiriant 258 pacientus, kuriems dėl EpCAM teigiamų karcinomų pasireiškė simptominis piktybinis ascitas. Iš šių pacientų 170 žmonių atsitiktine tvarka buvo atrinkti į gydymo katumaksomabu grupę. Šiame tyrime paracentezė kartu su katumaksomabo vartojimu buvo palyginta su vien tik paracenteze (kontrolinė grupė).

Katumaksomabas buvo vartojamas pacientams, kuriems standartinis gydymas buvo negalimas arba jį taikyti buvo nebeįmanoma ir kurių Karnovskio aktyvumo indeksas siekė bent 60. Katumaksomabas buvo vartojamas, atliekant keturias infuzijas į pilvaplėvės ertmę, didėjančiomis dozėmis po 10, 20, 50 ir 150 mikrogramų atitinkamai 0, 3, 7 ir 10 dieną (žr. 4.2 skyrių). Centriniam IP-REM-AC-01 tyrime 98,1% pacientų buvo hospitalizuoti vidutiniškai 11 dienų.

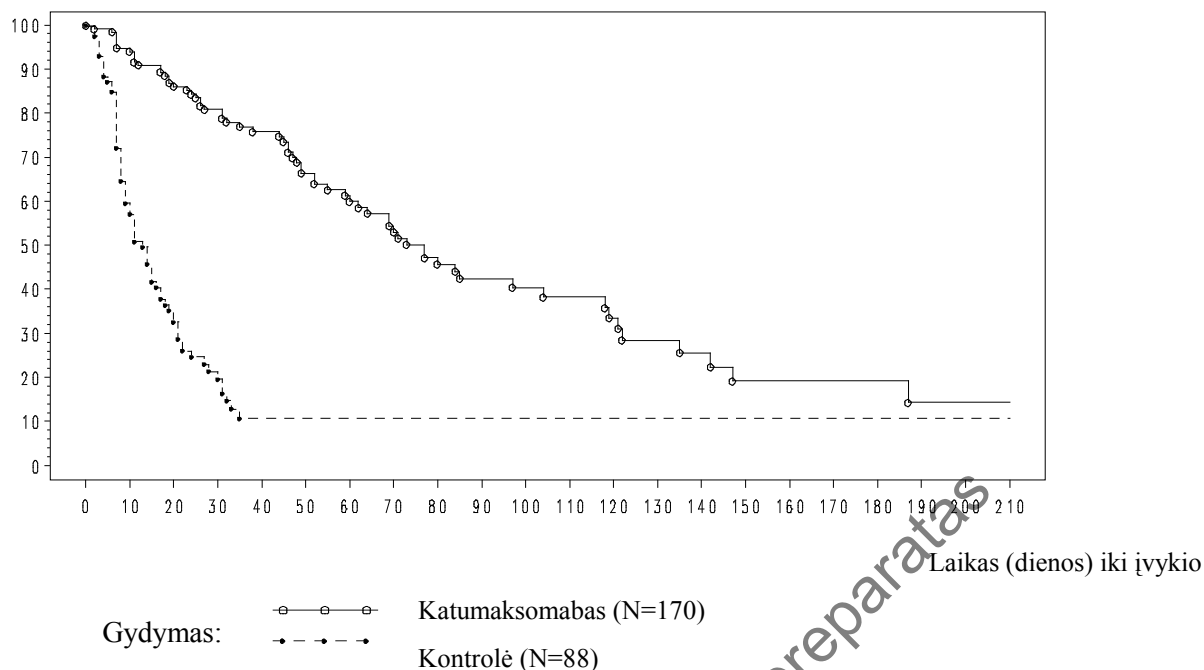
Šiame tyrime pirminis vertinamosios baigties kriterijus buvo išgyvenimas be punkcijos, kuris buvo, sudėtinis vertinamosios baigties kriterijus, apibrėžiamas kaip laikas iki pirmosios gydomosios punkcijos arba mirties, atsižvelgiant į tai, kas būna pirma. Vidutinio išgyvenamumo be punkcijos trukmės ir laikotarpio iki tada, kai pirmą kartą prireikia gydomosios ascito punkcijos, rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Laiko iki pirmosios gydomosios punkcijos įvertinimai pagal Kaplan Meier pateikti 1 pav.

3 lentelė. IP-REM-AC-01 veiksmingumo tyrimo (išgyvenimo be punkcijos trukmės ir laiko iki pirmo gydomosios ascito punkcijos poreikio) rezultatai

Kintamasis	Paracentezė + katumaksomabas (N=170)	Paracentezė (kontrolė) (N=88)
Išgyvenimas be punkcijos		
Vidutinis išgyvenamumas be punkcijos (paromis)	44	11
Vidutiniškai 95% PI (paromis)	[31; 49]	[9; 16]
p-vertė (Log-rank testas)	< 0,0001	
Rizikos santykis (RS)	0,310	
95% PI, skirto RS	[0,228; 0,423]	
Laiko iki pirmo gydomosios ascito punkcijos poreikio		
Vidutinis laikotarpis iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos (paromis)	77	13
Vidutiniškai 95% PI (paromis)	[62; 104]	[9; 17]
p-vertė (Log-rank testas)	<0,0001	
Rizikos santykis (RS)	0,169	
95% PI, skirto RS	[0,114; 0,251]	

1 pav. IP-REM-AC-01 tyrimo laiko iki pirmo gydamosios ascito punkcijos įvertinimai pagal Kaplan-Meier

Įvertinta buvimo be punkcijos galimybė (%)



N: pacientų skaičius gydymo grupėje.

Dėl EpCAM teigiamų karcinomų atsiradusio piktybinio ascito gydymo paracenteze ir katumaksomabu veiksmingumas statistiniu požiūriu buvo reikšmingesnis už gydymą vien tik paracenteze, vertinant išgyvenamumo be punkcijos ir laiką iki pirmo gydamosios ascito punkcijos.

Pasibaigus tyrimui, pacientai buvo toliau stebimi iki jų gyvenimo pabaigos, siekiant įvertinti bendrojo išgyvenamumo rezultatus (4 lentelė).

4 lentelė. Tyrimo IP-REM-AC-01 bendrasis išgyvenamumas po tyrimo

	Paracentezė + katumaksomabas (N=170)	Paracentezė (kontrolė) (N=88)
Rizikos santykis (RS)	0,798	
95% PI, skirtas RS	[0,606; 1,051]	
6 mėnesių išgyvenamumo rodiklis	27,5 %	17,1 %
1 metų išgyvenamumo rodiklis	11,4 %	2,6 %
Bendro išgyvenamumo mediana (paros)	72	71
Medianos 95 % PI (paros)	[61; 98]	[54; 89]
p reikšmė (log-rank testas)	0,1064	

Iš viso 45 iš 88 (51 %) kontrolinės grupės pacientų perėjo į aktyvaus gydymo katumaksomabu grupę.

IP-CAT-AC-03

Šioje patvirtinamajame dviejų atsitiktine tvarka atrinktų imčių atvirame IIIb fazės tyrime, kuriame dalyvavo 219 epitelinių ląstelių vėžiu sergančių pacientų, kuriems pasireiškė piktybinio ascito simptomai ir reikėjo gydamosios ascito punkcijos, tirtas gydymas katumaksomabu su pradiniu gydymu 25 mg prednizolono, palyginti su gydymu vien katumaksomabu. Abejose grupėse katumaksomabo skirta 3 valandų trukmės pastovaus greičio infuzijomis į pilvaplovės ertmę: 0-inę dieną 10 mikrogramų, 3-iąją dieną 20 mikrogramų, 7-ąją dieną 50 mikrogramų, o 10-ąją dieną 150 mikrogramų. Pacientų populiacija buvo panaši į pagrindinio tyrimo.

Siekiant įvertinti premedikacijos prednizolonu įtaką saugumui ir veiksmingumui, buvo išanalizuota pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis „sudėtinis saugumo rodiklis“ ir kartu nustatyta pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis „išgyvenimo be punkcijos trukmė“.

Nustatant sudėtinį saugumo rodiklį įvertintas pagrindinių žinomų nepageidaujamų reakcijų (karščiavimo, pykinimo, vėmimo ir pilvo skausmo) abejose gydymo grupėse dažnis ir sunkumas. Premedikacija prednizolonu nesukėlė šių nepageidaujamų reakcijų sumažėjimo.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis „išgyvenimas be punkcijos“ buvo sudėtinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip laikas iki pirmosios gydomosios punkcijos arba mirties, atsižvelgiant į tai, kas buvo pirmiau (kaip ir pagrindiniame tyrime).

5 lentelė. IP-CAT-AC-03 tyrimo veiksmingumo rezultatai (išgyvenimo be punkcijos trukmė ir laikas iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos)

Kintamasis	Katumaksomabas + prednizolonas (N=111)	Katumaksomabas (N=108)	Jungtinė populiacija (N=219)
Išgyvenimo be punkcijos trukmė			
Išgyvenimo be punkcijos trukmės mediana (paromis)	30	37	35
Medianos 95 % PI (paromis)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p reikšmė (Log rank testas)	0,402		
Rizikos santykis (RS) (katumaksomabas palyginti su katumaksomabu + prednizolonu)	1,130		
Rizikos santykio 95 % PI	[0,845; 1,511]		
Laikas iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos poreikio			
Laiko iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos poreikio mediana (paromis)	78	102	97
Medianos 95 % PI (paromis)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p reikšmė (Log rank testas)	0,599		
Rizikos santykis (RS) (katumaksomabas palyginti su katumaksomabu + prednizolonu)	0,901		
Rizikos santykio 95 % PI	[0,608; 1,335]		

Kaip antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertintas bendrasis išgyvenimas (6 lentelė).

6 lentelė Bendroji IP-CAT-AC-03 tyrimo dalyvių išgyvenimo trukmė po tyrimo

	Katumaksomabas + prednizolonas (N=111)	Katumaksomabas (N=108)	Jungtinė populiacija (N=219)
Bendrojo išgyvenimo trukmės mediana (paromis)	124	86	103
Medianos 95 % PI (paromis)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p reikšmė (Log rank testas)	0,186		
Rizikos santykis (RS) (katumaksomabas palyginti su katumaksomabu + prednizolonu)	1,221		
Rizikos santykio 95 % PI	[0,907; 1,645]		

Imunogeniškusmas

Pelės monokloninių antikūnų poveikiui būdinga žmogaus antikūnų (HAMA arba HARA) indukcija prieš pelinių šeimos graužikų (pelės ir (arba) žiurkės) baltymus. Paskutiniai katumaksomabo pagrindžiamojo tyrimo duomenys rodo, kad tik 5,6 % pacientų (7 iš 124 pacientų) HAMA rodiklis buvo teigiamas prieš 4-ąją infuziją. HAMA buvo aptinkami 94 % pacientų vieną mėnesį po paskutinės

katumaksomabo infuzijos. Padidėjusio jautrumo reakcijų nebuvo pastebėta.

Pacientų, kuriems susidarė HAMA praėjus 8 dienoms po gydymo katumaksomabu, klinikinė baigtis buvo geresnė, vertinant pagal išgyvenamumą be punkcijos, laiką iki kitos punkcijos ir bendrą išgyvenamumą, lyginant su HAMA neigiamais pacientais.

Tinkamumo tyrimo, kuriame buvo vertinamas antrasis 10, 20, 50 ir 150 mikrogramų katumaksomabo infuzijos į pilvaplėvės ertmę ciklas (IP-CAT-AC-04), atrankos metu visų joje dalyvavusiems 8 pacientų, sergančių karcinomos sukeltu piktybiniu ascitu, visuose gautuose ascito skysčio ir plazmos mėginiuose buvo nustatyta ADA. Gydymo fazėje ir stebėjimo metu pacientų mėginiuose tebebuvo ADA. Nepaisant pradinių ADA verčių, visi pacientai gavo visas 4 katumaksomabo infuzijas. Išgyvenimo be punkcijos trukmės mediana buvo 47,5 paros, laiko iki pirmosios gydymosi punkcijos mediana buvo 60,0 parų ir bendroji išgyvenimo trukmės mediana buvo 406,5 paros. Visi pacientai patyrė su katumaksomabo veikimo būdu susijusių simptomų, jų saugumo profilis; savo pobūdžiu buvo panašus į pirmojo gydymo į pilvaplėvės ertmę pobūdį. Padidėjusio jautrumo reakcijų nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Keturių katumaksomabo 10, 20, 50 ir 150 mikrogramų infuzijų į pilvaplėvės ertmę metu ir po jų katumaksomabo farmakokinetika buvo tiriama 13 pacientų, kuriems dėl EpCAM teigiamų karcinomų pasireiškė simptominis piktybinis ascitas.

Pacientų variantiškumas buvo didelis. Plazmos C_{max} geometrinis vidurkis siekė maždaug 0,5 ng/ml (intervalo ribose nuo 0 iki 2,3), o plazmos AUC geometrinis vidurkis — apie 1,7 parų* ng/ml (intervalo ribose nuo < LLOQ (apatinės kvantifikacijos ribos) iki 13,5). Akivaizdaus galutinio pusinės eliminacijos laiko plazmoje ($t_{1/2}$) geometrinis vidurkis buvo maždaug 2,5 paros (intervalo ribose nuo 0,7 iki 17).

Katumaksomabas buvo aptinkamas ascito skystyje ir plazmoje. Didėjant infuzijų ir dozių skaičiui, koncentracija plazmoje didėjo daugumai pacientų. Po kiekvienos dozės pasiekus didžiausią vertę, koncentracija plazmoje sumažėdavo.

Specialiosios populiacijos

Tyrimų neatlikta.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Skiriant katumaksomabo gyvūnams, nebuvo pastebėta jokių nenormalių ar su vaistinio preparato vartojimu susijusių ūminio toksiškumo požymių arba vietinio netoleravimo reakcijų injekcijos ar infuzijos vietoje. Tačiau šių duomenų vertė abejotina, nes katumaksomabas pasižymi dideliu specifiškumu, kuris priklauso nuo rūšies.

Kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Citrinų rūgšties monohidratas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Po praskiedimo

Paruoštas infuzinis tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai stabilus išlieka 48 val., o ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje – 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia naudoti iš karto. Jei tirpalas nenaudojamas iš karto, už laikymo laiką ir sąlygas iki naudojimo atsako sveikatos priežiūros darbuotojas tačiau jis neturėtų būti ilgesnis kaip 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas praskiedžiamas kontroliuojamomis ir galiojančiomis sterilioms sąlygoms.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,1 ml koncentrato infuziniam tirpalui užpildytas švirkštas (I tipo stiklas, padengtas silikonu) su stūmokliniu bromobutilo gumos kamščiu ir Luer tipo užrakto sistema (silikonu padengtas polipropilenas ir polikarbonatas) su stireno butadieno gumos dangteliu su kaniule. Pakuotėje yra 1 švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atliekų tvarkymas

Specialių reikalavimų nėra.

Reikalingos medžiagos ir įranga

Removab atskiedimui ir vartojimui galima naudoti tik šiuos komponentus, nes Removab suderinamas tik su:

- 50 ml polipropileno švirkštais;
- polietileno perfuziniais vamzdeliais, kurių vidinis skersmuo –1 mm, o ilgis – 150 cm
- polikarbonato infuziniais vožtuvais / Y jungtimis;
- poliuretano kateteriais arba poliuretano kateteriais, dengtais silikonu.

Be to, papildomai reikia:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo;
- tikslaus veikimo infuzinės pompos.

Praskiedimo prieš atliekant infuziją instrukcijos

Removab ruošti gali tik sveikatos priežiūros specialistai, tinkamai laikantis aseptikos taisyklių. Išorinis užpildyto švirkšto paviršius yra nesterilus.

- Priklausomai nuo į dozės, naudojant 50 ml švirkštą įtraukiamas tinkamas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekis (7 lentelė).
- Į 50 ml švirkštą papildomai dar įtraukiama bent 3 ml oro buferio.
- Nuo užpildyto Removab švirkšto antgalio nuimamas dangtelis pakėlus antgalį į viršų.
- Prie Removab užpildyto švirkšto pritvirtinama pridėta kaniulė. Kiekvienam švirkštui naudojama nauja kaniulė.
- Užpildyto švirkšto kaniulė pro 50 ml švirkšto angą įvedama taip, kad adata pasinertų į 9 mg/ml

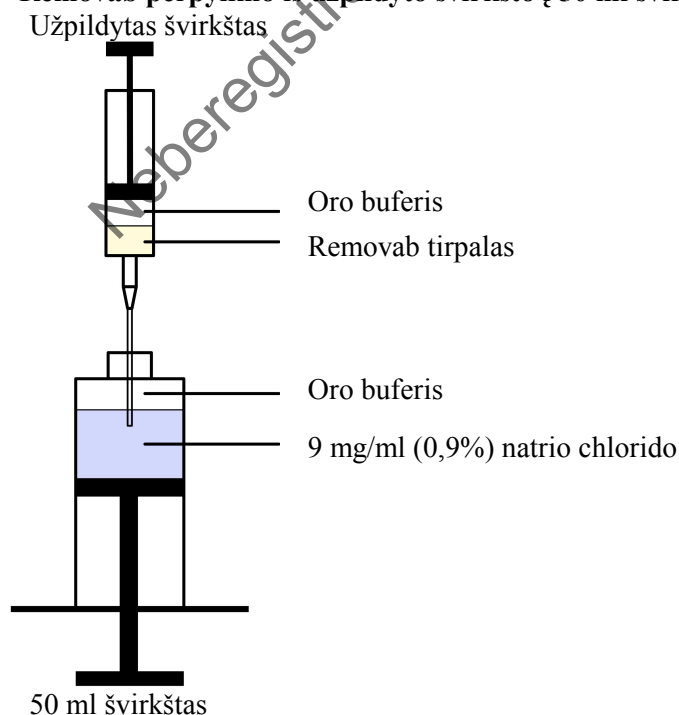
(0,9%) natrio chlorido injekcinį tirpalą (2 pav.).

- Visas švirkšto turinys iš užpildyto švirkšto (Removab koncentratas ir oro buferis) sušvirkščiamas tiesiai į 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinį tirpalą.
- Stūmoklio NEGALIMA atitraukti atgal užpildytam švirkštui praskalauti, kad neužterštumėte ir kad išvirkštumėte teisingą tūrį.
- Ant 50 ml švirkšto uždėdamas dangtelis ir švirkštas švelniai papurtomas, kad tirpalas susimaišytų. Iš 50 ml švirkšto pašalinami visi oro burbuliukai.
- Nuplėšiamą lipduką, esantį Removab dėžutės vidinėje pusėje, su tekstu „Diluted Removab. Intraperitoneal use only.“ („Praskiestas Removab. Tik leisti į pilvaplėvės ertmę.“) reikia užklijuoti prie 50 ml švirkšto, kuriame yra praskiestas Removab tirpalas infuzijai į pilvaplėvės ertmę. Tai yra atsargumo priemonė, skirta užtikrinti, kad Removab infuzija būtų atliekama tik į pilvaplėvės ertmę.
- 50 ml švirkštas įstatomas į infuzinę pompą.

7 lentelė. Infuzijai į pilvaplėvės ertmę skirto Removab tirpalo paruošimas

Infuzijų skaičius / dozė	Removab užpildytų švirkštų skaičius		Visas Removab koncentrato infuziniam tirpalui tūris	9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas	Galutinis infuzinio tirpalo tūris
	10 mikrogramų užpildytas švirkštas	50 mikrogramų užpildytas švirkštas			
1 infuzija 10 mikrogramų	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 infuzija 20 mikrogramų	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 infuzija 50 mikrogramų		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 infuzija 150 mikrogramų		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

2 pav. Removab perpilimo iš užpildyto švirkšto į 50 ml švirkštą schema



Vartojimo metodas

Kateterį, skirtą vaisto infuzijoms į pilvaplėvės ertmę, stebėdamas echoskopu turi įvesti gydytojas,

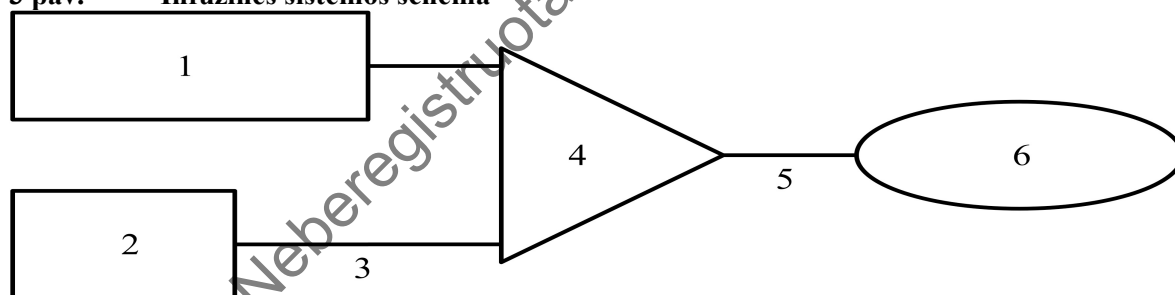
kuris yra patyręs atliekant procedūras į pilvaplėvės ertmę. Kateteris naudojamas ascitinio skysčio drenavimui bei atskiesto Removab ir 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo infuzijai. Rekomenduojama kateterį palikti pilvo ertmėje visą gydymo laikotarpį. Jį galima išimti praėjus parai po paskutinės infuzijos.

Prieš kiekvieną Removab infuziją ascitinis skystis turi būti šalinamas tol, kol sustoja savaimine tekėjus arba palengvėja simptomai (žr. 4.4 skyrių). Vėliau, prieš kiekvieną Removab infuziją, į pilvo ertmę infuzuojama 500 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad pilvo ertmėje lengviau pasiskirstytų antikūnai.

Removab infuzijos į pilvaplėvės ertmę turi būti atliekamos per ne mažiau nei 3 valandas, naudojant nepertaukiamos infuzinės pompos sistemą, kaip aprašyta toliau:

- 50 ml švirkštas su Removab infuziniu tirpalu įstatomas į tikslaus veikimo pompa;
- prijungta tikslaus veikimo pompos perfuzinio vamzdelio įranga užpildoma Removab infuziniu tirpalu. Reikia naudoti perfuzinį vamzdelį, kurio vidinis skersmuo – 1 mm, o ilgis – 150 cm;
- perfuzinis vamzdelis prijungiamas prie Y jungties;
- per infuzinį vožtuvą (Y jungtį), esantį kateterio perfuziniame vamzdyje, kartu su kiekviena Removab infuzija sušvirkščiami 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo;
- pompos greitis nustatomas atsižvelgiant į tūrį, kurį reikės sušvirkšti, ir paskirtą infuzijos trukmę;
- kai praskiestas Removab infuzinis tirpalas pasibaigia 50 ml švirkšte, švirkštą reikia pakeisti kitu 50 ml švirkštu, kuriame yra 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, iki paskirto infuzijos laiko pabaigos, kad iš perfuzinės sistemos būtų pašalintas likutinis vaistinio preparato tirpalo tūris (apytiksliai 2 ml), esant toms pačioms sąlygoms. Likusį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą galima išpilti;
- kateteris laikomas uždarytas iki kitos infuzijos;
- praėjus parai po paskutinės infuzijos, šalinamas ascitinis skystis tol, kol sustoja savaiminis tekėjimas. Po to galima išimti kateterį.

3 pav. Infuzinės sistemos schema



- 1 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido
- 2 Removab infuzinis tirpalas leisti į pilvaplėvės ertmę
- 3 Perfuzijos vamzdelis (vidinis skersmuo – 1 mm, ilgis – 150 cm)
- 4 Infuzinis vožtuvas
- 5 Perfuzinė sistema
- 6 Kateteris

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/512/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. balandžio mėn. 20 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2013 m. gruodis mėn. 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Removab 50 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užpildytame švirkšte yra 50 mikrogramų katmaksomabo* 0,5 ml tirpalo, kas atitinka 0,1 mg/ml.

*žiurkės–pelės hibridinis monokloninis antikūnas IgG2, gaminamas žiurkės–pelės hibrindinių–hibridominių ląstelių linijoje

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių, sergančių EpCAM teigiama karcinoma, piktybiniam ascitui gydyti, švirkščiant į pilvaplėvės ertmę, kai standartinis gydymas negalimas arba jo taikyti neįmanoma.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Removab reikia vartoti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant priešnavikiniais vaistiniaisiais preparatais.

Dozavimas

Prieš infuziją į pilvaplėvės ertmę, parengtiniam gydymui rekomenduojama vartoti skausmą ar karščiavimą mažinančių arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (žr. 4.4 skyrių).

Removab dozavimo planą sudaro keturios infuzijos į pilvaplėvės ertmę:

pirmoji dozė:	10 mikrogramų 0-ą parą
antroji dozė:	20 mikrogramų 3-iąją parą
trečioji dozė:	50 mikrogramų 7-ąją parą
ketvirtoji dozė:	150 mikrogramų 10-ąją parą

Removab turi būti vartojamas infuzijos į pilvaplėvės ertmę būdu, infuzuojant pastoviu greičiu mažiausiai 3 valandas. Klinikinių tyrimų metu buvo tiriamas 3 valandų ir 6 valandų infuzijos laikas. Priklausomai nuo paciento sveikatos būklės, pirmąsias keturias dozes gali reikėti suleisti per 6 valandas.

Tarp infuzijų turi būti ne mažiau nei dviejų kalendorinių parų, per kurias infuzija nebuvo atliekama, pertrauka. Pasireiškus reikšmingoms nepageidaujamoms reakcijoms, pertrauka tarp infuzijų gali būti ilgesnė. Visas gydymo laikotarpis neturėtų būti ilgesnis nei 20 dienų.

Stebėjimas

Po Removab infuzijos rekomenduojama tinkamai stebėti pacientą. Pagrindžiamojo tyrimo metu

pacientai buvo stebimi 24 val. po kiekvienos infuzijos.

Specialios populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nebuvo tiriami pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas ir (arba) kuriems metastazės apėmė daugiau kaip 70% kepenų, ir (arba) buvo vartų venos trombozė arba obstrukcija. Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, tiriami nebuvo. Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Removab nėra skirtas vaikų populiacijai nustatyta indikacijai.

Vartojimo metodas

Removab reikia vartoti **tik infuzijos į pilvaplėvės ertmę būdu**.

Removab **negalima** vartoti vienkartinės injekcijos į pilvaplėvės ertmę būdu ar bet koku kitu vartojimo būdu.

Informacija apie naudojamą perfuzinę sistemą pateikta 4.4 skyriuje.

Atsargumo priemonės, kurių turi būti laikomasi prieš skiriant šį vaistinį preparatą

Prieš vartojimą Removab koncentratas infuziniam tirpalui praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Tada praskiesto Removab tirpalo infuzijos į pilvaplėvės ertmę atliekamos pastoviu greičiu, naudojant tinkamą infuzinės pompas sistemą.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas pelinių šeimos graužikų (žiurkių ir (arba) pelių) baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Removab **negalima** vartoti, vienkartinės injekcijos ar kitu, kitoku nei į pilvaplėvės ertmę, būdu.

Su citokinių išsiskyrimu susiję simptomai

Kadangi katumaksomabui jungiantis su imuninėmis ir tumoro ląstelėmis išsiskiria uždegiminiai ir citotoksiniai citokinai, Removab vartojimo metu ir po jo labai dažnai nustatyti tokie su citokinių išsiskyrimu susiję simptomai, kaip karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir šaltkrėtis (žr. 4.8 skyrių). Dažnai pasitaikė dusulys ir hipotenzija arba hipertenzija. Piktybiniu ascitu sirgusių pacientų atliekamų klinikinių tyrimų metu prieš Removab infuziją skausmui ir karščiavimui mažinti paprastai į veną buvo švirkščijama 1 000 mg paracetamolio. Nepaisant šio parengtinio gydymo, pacientams pasireiškė aukščiau aprašytos siekančios 3 intensyvumo laipsnį, vertinant pagal JAV Nacionalinio vėžio instituto Bendrosios terminologijos nepageidaujamo poveikio kriterijus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), 3.0 versiją, nepageidaujamos reakcijos. Parengtiniam gydymui rekomenduojama vartoti kitų arba papildomų įprastinių skausmą ar karščiavimą mažinančių vaistinių preparatų arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.

Sisteminis uždegiminio atsako sindromas (SUAS), kuris taip pat gali dažnai pasireikšti dėl katumaksomabo poveikio mechanizmo, paprastai išsivysto per 24 valandas nuo Removab infuzijos, tokiais simptomais kaip karščiavimas, tachikardija, padažnėjęs kvėpavimas ir leukocitozė (žr. 4.8

skyrių). Rizikai sumažinti galima taikyti standartinį gydymą arba iš anksto paskirti vaistų, pvz., skausmą ar karščiavimą mažinančių medikamentų arba nesteroidinių vaistų nuo uždegimo.

Pilvo skausmas

Dažna nepageidaujama reakcija buvo pilvo skausmas. Manoma, kad šis praeinantis poveikis iš dalies pasireiškė dėl vaistinio preparato vartojimo į pilvaplėvės ertmę.

Būklė ir KMI

Prieš pradėdant gydymą Removab, reikia užtikrinti tinkamą ligonio būklę. Kūno masės indeksas (KMI) turi būti didesnis kaip 17 (nustatoma po ascitinio skysčio drenavimo), o Karnovskio indeksas - didesnis kaip 60.

Ūminės infekcijos

Jei pasireiškia imuninei sistemai kenkiantys veiksniai, ypač ūmios infekcijos, Removab skirti nerekomenduojama.

Ascitinio skysčio drenavimas

Kad būtų užtikrinta stabili kraujotaka ir inkstų funkcija, prieš gydant Removab būtina drenuoti ascitinį skystį. Ascitinio skysčio drenavimą reikia tęsti bent tol, kol jis liaujasi savaime tekėjęs arba palengvėja simptomai, ir, jei būtina, reikia taikyti palaikomąjį pakaitinį gydymą kristaloidų ir (arba) koloidų tirpalais.

Pacientai, kuriems pasireiškia kraujotakos nepakankamumas, edema arba hipoproteinemija

Prieš kiekvieną Removab infuziją reikia įvertinti kraujo tūrį, baltymo kiekį kraujyje, pulsą ir inkstų funkciją. **Prieš kiekvieną Removab infuziją privaloma koreguoti tokias būkles, kaip hipovolemija, hipoproteinemija, hipotenzija, kraujotakos nepakankamumas ir ūminis inkstų funkcijos sutrikimas.**

Kepenų funkcijos sutrikimas arba vartų venos trombozė (obstrukcija)

Nebuvo tiriama pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas ir (arba) metastazės apėmė daugiau nei 70% kepenų, ir (arba) buvo vartų venos trombozė (obstrukcija). Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientai, kuriems pasireiškė sunkesnis nei vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, tiriama nebuvo. Tokius pacientus Removab gydyti galima tik kruopščiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie katumaksomabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Removab nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar katumaksomabas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Removab.

Vaisingumas

Duomenų apie katumaksomabo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Removab gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai.

Pacientams, kuriems pasireiškia su infuzijomis susiję simptomai, patariama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol simptomai palengvės.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijų duomenys buvo paimti iš integruotos 12 klinikinių tyrimų saugumo analizės. 728 pacientams katumaksomabas buvo infuzuojamas į pilvaplėvės ertmę: 293 pacientams – 6 valandas, o 435 pacientams – 3 valandas.

Removab bendrajam saugumo profiliui būdingi simptomai, susiję su citokinių išsiskyrimu ir virškinimo trakto reakcijomis.

Su citokinių išsiskyrimu susijusios reakcijos: SUAS – potencialiai gyvybei pavojingas tachikardijos, karščiavimo ir (arba) dusulio derinys, gali išsivystyti per 24 valandas nuo katumaksomabo infuzijos ir išnyksta taikant simptominių gydymą. Kitos su citokinių išsiskyrimu susijusios reakcijos, pavyzdžiui, karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ir vėmimas, yra labai dažnai pranešamos reakcijos, kurių intensyvumas vertinamas 1 ir 2 laipsniu pagal CTCAE (JAV Nacionalinis vėžio institutas, 4.0 versija). Šie simptomai atspindi katumaksomabo veikimo mechanizmą ir apskritai yra visiškai grįžtami.

Virškinimo trakto reakcijos, pavyzdžiui, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, pasireiškia labai dažnai, o jų intensyvumas dažniausiai vertinamas 1 ir 2, o kartais ir dar aukštesniu laipsniu pagal CTCAE. Šios reakcijos reaguoja į tinkamą simptominių gydymą.

Katumaksomabo 3 valandų trukmės infuzijos ir 6 valandų trukmės infuzijos saugumo profiliai, lyginant nepageidaujamo poveikio pobūdį, dažnį ir sunkumą, iš esmės panašūs. Atliekant infuziją per 3 valandas pastebėtas tam tikrų nepageidaujamų reakcijų, įskaitant šaltkrėtį, hipotenziją (1 / 2 laipsnių), viduriavimą (visų laipsnių) ir nuovargį (1 / 2 laipsnių), pasireiškimo padažnėjimas.

Nepageidaujamos reakcijos, pateikiamos lentelėje

1 lentelėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų klasę. Dažnis yra apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė pacientai, gydyti katumaksomabu

Infekcijos ir infestacijos	
<i>Dažni</i>	Infekcija.
<i>Nedažni</i>	Kietoji eritema* (lot. <i>erythaema induratum</i>), su prietaiso naudojimu susijusi infekcija*.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Anemija*, limfocitopenija, leukocitozė, neutrofilija.
<i>Nedažni</i>	Trombocitopenija*, koaguliopatija*.
Imuninės sistemos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Citokinių išsiskyrimo sindromas*, padidėjęs jautrumas*.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Sumažėjęs apetitas* / anoreksija, dehidratacija*, hipokalemija, hipoalbuminemija, hiponatremija*, hipokalcemija*, hipoproteinemija.
Psichikos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Nerimas, nemiga.
Nervų sistemos sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Galvos skausmai, svaigimas.
<i>Nedažni</i>	Traukuliai*.

Ausų ir labirintų sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Galvos svaigimas.
Širdies sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Tachikardija*, įskaitant sinusinę tachikardiją.
Kraujagyslių sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Hipotenzija*, hipertenzija*, raudonis.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Dusulys*, pleuros eksudacija*, kosulys.
<i>Nedažni</i>	Plaučių embolija*, hipoksija*.
Virškinimo trakto sutrikimai	
<i>Labai dažni</i>	Pilvo skausmas*, pykinimas*, vėmimas*, viduriavimas*.
<i>Dažni</i>	Vidurių užkietėjimas*, dispepsija, pilvo pūtimas, dalinis žarnyno nepraeinamumas*, flatulencija, skrandžio veiklos sutrikimas, žarnyno nepraeinamumas*, gastroezofaginio reflukso liga, burnos džiuvimas.
<i>Nedažni</i>	Kraujavimas iš virškinimo trakto*, žarnų obstrukcija*.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Cholangitas*, hiperbilirubinemija.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Bėrimas*, eritema*, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys.
<i>Nedažni</i>	Odos reakcija*, alerginis dermatitas*.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Nugaros skausmas, raumenų skausmas, artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
<i>Dažni</i>	Proteinurija.
<i>Nedažni</i>	Ūminis inkstų nepakankamumas*.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
<i>Labai dažni</i>	Karščiavimas*, nuovargis*, šaltkreivis*.
<i>Dažni</i>	Skausmas, astenija*, sisteminis uždegiminio atsako sindromas*, edema, įskaitant periferinę edemą*, bendras fizinės sveikatos pablogėjimas*, krūtinės skausmas, į gripą panašus sindromas, negalavimas*, eritema kateterio vietoje.
<i>Nedažni</i>	Ekstravazacija*, vartojimo vietos uždegimas*.

* užfiksuotos ir kaip sunkios nepageidaujamos reakcijos.

pabraukta: žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ skyriuje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Taikomi tokie JAV Nacionalinio vėžio instituto CTCAE kriterijų (4.0 versija) apibrėžimai:

1 CTCAE laipsnis = nesunkus, 2 CTCAE laipsnis = vidutinio sunkumo, 3 CTCAE laipsnis = sunkus, 4 CTCAE laipsnis = keliantis grėsmę gyvybei

Su citokinų išsiskyrimu susiję simptomai, kurie pasireiškė intensyviau

5.1 % pacientų nustatytas 3 intensyvumo laipsnio pagal CTCAE karščiavimas, esant citokinų išsiskyrimui (1,0 %), šaltkreičiui (0,8 %), pykinimui (3,4 %), vėmimui (4,4 %), dusuliui (1,6 %) ir hipotenzijai arba hipertenzijai (2,1 % ir 0,8 %). Vienam pacientui (0,1 %) dusulys ir trims pacientams (0,4 %) hipotenzija pasireiškė 4 intensyvumo laipsnio pagal CTCAE. Skausmo ir karščiavimo simptomus galima palengvinti arba jų išvengti, iš anksto paskyrus medikamentų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sisteminis uždegiminio atsako sindromas (SUAS)

3,8 % pacientų 24 valandų laikotarpyje po katmaksomabo infuzijos pasireiškė SUAS simptomai. Trims pacientams (0,4 %) SUAS buvo stebimas 4 intensyvumo laipsnio pagal CTCAE. Šios reakcijos išnyko, taikant simptominių gydymą.

Pilvo skausmas

43,7 % pacientų kaip nepageidaujama reakcija pasireiškė pilvo skausmas, 8,2 % pacientų ji buvo

3 laipsnio, bet praėjo taikant simptominių gydymą.

Kepenų fermentai

Po Removab skyrimo dažnai nustatytas praeinantis kepenų fermentų kiekio padidėjimas. Apskritai laboratorinių parametrų pokyčiai nebuvo kliniškai reikšmingi ir baigus gydymą dažniausiai grįždavo iki prieš gydymą buvusių verčių.

Tik jeigu toks padidėjimas kliniškai reikšmingas arba išlieka po gydymo pabaigos, reikia apsvarstyti tolesnės diagnostikos arba gydymo reikalingumą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Pacientams, kuriems buvo vartojama didesnė nei rekomenduojama katumaksomabo dozė, pasireiškė sunkesnės nepageidaujamos reakcijos (3 laipsnio).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė —antineoplastinės medžiagos, monokloniniai antikūnai, ATC kodas — L01XC09

Veikimo mechanizmas

Katumaksomabas yra trijų funkcijų žiurkės-pelės hibridinis monokloninis antikūnas, specifiskai veikiantis prieš epitelio ląstelių adhezijos molekules (EpCAM) ir CD3 antigenus.

EpCAM antigenų ekspresija sustiprėja daugumos karcinomų atveju (2 lentelė). CD3 pasireiškia subrendusiose T-ląstelėse kaip T-ląstelių receptoriaus sudedamoji dalis. Sąveika su papildomomis imuninėmis ląstelėmis per Fc γ receptorių galima dėl trečiosios funkcinio prijungimo vietos katumaksomabo Fc regione.

Dėl katumaksomabo prisijungimo savybių tumoro ląstelės, T-ląstelės ir papildomos imuninės ląstelės smarkiai priartėja viena prie kitos. Todėl prasideda vieninga imuninė reakcija prieš tumoro ląsteles, kurioje dalyvauja skirtingi veikimo mechanizmai, pavyzdžiui, T-ląstelių aktyvacija, nuo antikūnių priklausoma ląstelinė citotoksinė (APLC) reakcija, nuo papildoma priklausoma citotoksinė (KPC) reakcija ir fagocitozė. To pasekmė – naviko ląstelių sunaikinimas.

2 lentelė EpCAM ekspresija daugiausia ascitą sukeliančiose vėžio rūšyse

Vėžio rūšis	Literatūros duomenys		Retrospektyvus tyrimo IP-CAT-AC-03 duomenys
	EpCAM ekspresuojančių navikų procentas	EpCAM teigiamų eksudacijų procentas	EpCAM teigiamų eksudacijų procentas
Kiaušidžių	90–92	79–100	98
Skrandžio	96	75–100	100
Storosios žarnos	100	87–100	100
Kasos vėžys	98	83–100	80
Krūties	45*–81	71–100	86
Gimdos gleivinės	94	100	100

*= lobulinis krūties vėžys

Farmakodinaminis poveikis

Katumaksomabo veikimas prieš tumoro ląsteles įrodytas *in vitro* ir *in vivo* tyrimais. Efektyvus tumoro ląstelių *in vitro* naikinimas katumaksomabu buvo stebimas esant silpnai ir stipriai tikslių ląstelių EpCAM antigeno ekspresijai, nepriklausomai nuo pirminio tumoro tipo. Katumaksomabo *in vivo* poveikis prieš tumorą buvo patvirtintas imunologiškai susilpnintame pelės kiaušidžių vėžio modelyje, kai, gydant katumaksomabu ir leidžiant žmogaus periferinio kraujo mononuklearų ląsteles į pilvaplėvės ertmę, tumoro vystymasis sulėtėjo.

Klinikinis veiksmingumas

Katumaksomabo efektyvumas buvo įrodytas dviejuose III fazės klinikiniuose tyrimuose. Ne baltųjų rasės pacientai šiuose klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo.

IP-REM-AC-01

Pagrindinio dviejų atsitiktine tvarka atrinktų imčių grupių atvirojo II/III fazės klinikinio tyrimo metu tiriant 258 pacientus, kuriems dėl EpCAM teigiamų karcinomų pasireiškė simptominis piktybinis ascitas. Iš šių pacientų 170 žmonių atsitiktine tvarka buvo atrinkti į gydymo katumaksomabu grupę. Šiame tyrime paracentezė kartu su katumaksomabo vartojimu buvo palyginta su vien tik paracenteze (kontrolinė grupė).

Katumaksomabas buvo vartojamas pacientams, kuriems standartinis gydymas buvo negalimas arba jį taikyti buvo nebeįmanoma ir kurių Karnovskio aktyvumo indeksas siekė bent 60. Katumaksomabas buvo vartojamas, atliekant keturias infuzijas į pilvaplėvės ertmę, didėjančiomis dozėmis po 10, 20, 50 ir 150 mikrogramų atitinkamai 0, 3, 7 ir 10 dieną (žr. 4.2 skyrių). Centriname IP-REM-AC-01 tyrime 98,1% pacientų buvo hospitalizuoti vidutiniškai 11 dienų.

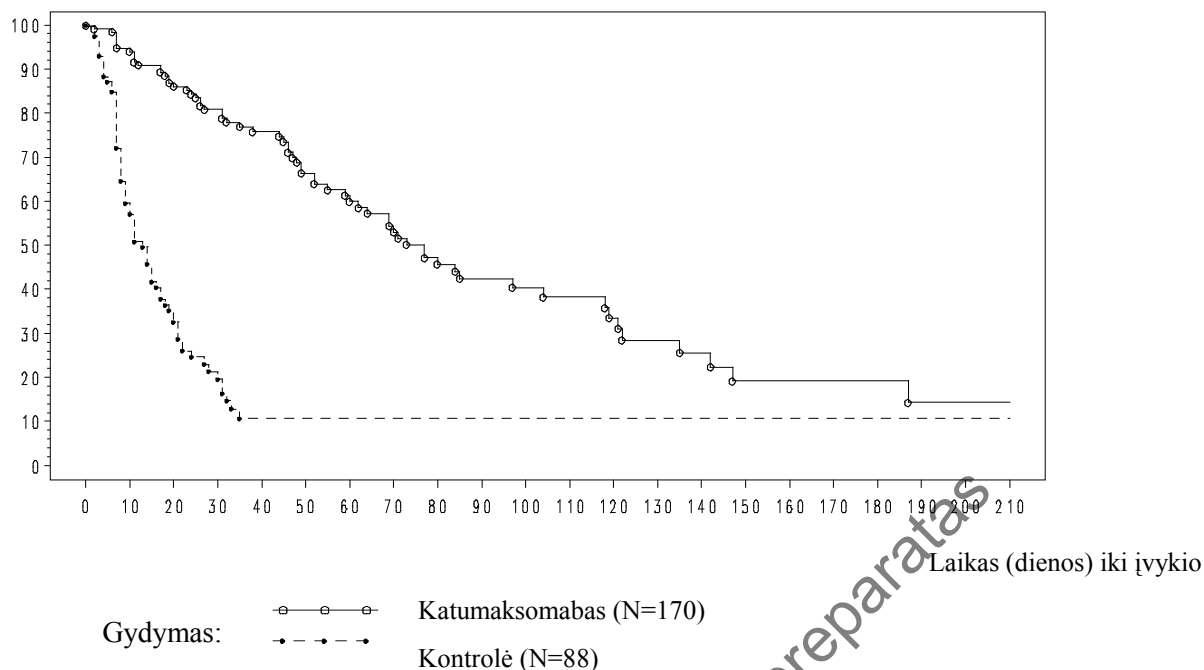
Šiame tyrime pirminis vertinamosios baigties kriterijus buvo išgyvenimas be punkcijos, kuris buvo, sudėtinis vertinamosios baigties kriterijus, apibrėžiamas kaip laikas iki pirmosios gydamosios punkcijos arba mirties, atsižvelgiant į tai, kas būna pirma. Vidutinio išgyvenamumo be punkcijos trukmės ir laikotarpio iki tada, kai pirmą kartą prireikia gydamosios ascito punkcijos, rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Laiko iki pirmosios gydamosios punkcijos įvertinimai pagal Kaplan Meier pateikti 1 pav.

3 lentelė. IP-REM-AC-01 veiksmingumo tyrimo (išgyvenimo be punkcijos trukmės ir laiko iki pirmo gydamosios ascito punkcijos poreikio) rezultatai

Kintamasis	Paracentezė + katumaksomabas (N=170)	Paracentezė (kontrolė) (N=88)
Išgyvenimas be punkcijos		
Vidutinis išgyvenamumas be punkcijos (paromis)	44	11
Vidutiniškai 95% PI (paromis)	[31; 49]	[9; 16]
p-vertė (Log-rank testas)	< 0,0001	
Rizikos santykis (RS)	0,310	
95% PI, skirto RS	[0,228; 0,423]	
Laiko iki pirmo gydamosios ascito punkcijos poreikio		
Vidutinis laikotarpis iki pirmosios gydamosios ascito punkcijos (paromis)	77	13
Vidutiniškai 95% PI (paromis)	[62; 104]	[9; 17]
p-vertė (Log-rank testas)	<0,0001	
Rizikos santykis (RS)	0,169	
95% PI, skirto RS	[0,114; 0,251]	

1 pav. IP-REM-AC-01 tyrimo laiko iki pirmo gydamosios ascito punkcijos įvertinimai pagal Kaplan-Meier

Įvertinta buvimo be punkcijos galimybė (%)



N: pacientų skaičius gydymo grupėje.

Dėl EpCAM teigiamų karcinomų atsiradusio piktybinio ascito gydymo paracenteze ir katumaksomabu veiksmingumas statistiniu požiūriu buvo reikšmingesnis už gydymą vien tik paracenteze, vertinant išgyvenamumo be punkcijos ir laiką iki pirmo gydamosios ascito punkcijos.

Pasibaigus tyrimui, pacientai buvo toliau stebimi iki jų gyvenimo pabaigos, siekiant įvertinti bendrojo išgyvenamumo rezultatus (4 lentelė).

4 lentelė. Tyrimo IP-REM-AC-01 bendrasis išgyvenamumas po tyrimo

	Paracentezė + katumaksomabas (N=170)	Paracentezė (kontrolė) (N=88)
Rizikos santykis (RS)	0,798	
95% PI, skirtas RS	[0,606; 1,051]	
6 mėnesių išgyvenamumo rodiklis	27,5 %	17,1 %
1 metų išgyvenamumo rodiklis	11,4 %	2,6 %
Bendro išgyvenamumo mediana (paros)	72	71
Medianos 95 % PI (paros)	[61; 98]	[54; 89]
p reikšmė (log-rank testas)	0,1064	

Iš viso 45 iš 88 (51 %) kontrolinės grupės pacientų perėjo į aktyvaus gydymo katumaksomabu grupę.

IP-CAT-AC-03

Šioje patvirtinamajame dviejų atsitiktine tvarka atrinktų imčių atvirame IIIb fazės tyrime, kuriame dalyvavo 219 epitelinų ląstelių vėžiu sergančių pacientų, kuriems pasireiškė piktybinio ascito simptomai ir reikėjo gydamosios ascito punkcijos, tirtas gydymas katumaksomabu su pradiniu gydymu 25 mg prednizolono, palyginti su gydymu vien katumaksomabu. Abejose grupėse katumaksomabo skirta 3 valandų trukmės pastovaus greičio infuzijomis į pilvaplovės ertmę: 0-inę dieną 10 mikrogramų, 3-iąją dieną 20 mikrogramų, 7-ąją dieną 50 mikrogramų, o 10-ąją dieną 150 mikrogramų. Pacientų populiacija buvo panaši į pagrindinio tyrimo.

Siekiant įvertinti premedikacijos prednizolonu įtaką saugumui ir veiksmingumui, buvo išanalizuota pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis „sudėtinis saugumo rodiklis“ ir kartu nustatyta pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis „išgyvenimo be punkcijos trukmė“.

Nustatant sudėtinį saugumo rodiklį įvertintas pagrindinių žinomų nepageidaujamų reakcijų (karščiavimo, pykinimo, vėmimo ir pilvo skausmo) abejose gydymo grupėse dažnis ir sunkumas. Premedikacija prednizolonu nesukėlė šių nepageidaujamų reakcijų sumažėjimo.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis „išgyvenimas be punkcijos“ buvo sudėtinė vertinamoji baigtis, apibrėžiama kaip laikas iki pirmosios gydomosios punkcijos arba mirties, atsižvelgiant į tai, kas buvo pirmiau (kaip ir pagrindiniame tyrime).

5 lentelė. IP-CAT-AC-03 tyrimo veiksmingumo rezultatai (išgyvenimo be punkcijos trukmė ir laikas iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos)

Kintamasis	Katumaksomabas + prednizolonas (N=111)	Katumaksomabas (N=108)	Jungtinė populiacija (N=219)
Išgyvenimo be punkcijos trukmė			
Išgyvenimo be punkcijos trukmės mediana (paromis)	30	37	35
Medianos 95 % PI (paromis)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p reikšmė (Log rank testas)	0,402		
Rizikos santykis (RS) (katumaksomabas palyginti su katumaksomabu + prednizolonu)	1,130		
Rizikos santykio 95 % PI	[0,845; 1,511]		
Laikas iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos poreikio			
Laiko iki pirmosios gydomosios ascito punkcijos poreikio mediana (paromis)	78	102	97
Medianos 95 % PI (paromis)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p reikšmė (Log rank testas)	0,599		
Rizikos santykis (RS) (katumaksomabas palyginti su katumaksomabu + prednizolonu)	0,901		
Rizikos santykio 95 % PI	[0,608; 1,335]		

Kaip antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo įvertintas bendrasis išgyvenimas (6 lentelė).

6 lentelė Bendroji IP-CAT-AC-03 tyrimo dalyvių išgyvenimo trukmė po tyrimo

	Katumaksomabas + prednizolonas (N=111)	Katumaksomabas (N=108)	Jungtinė populiacija (N=219)
Bendrojo išgyvenimo trukmės mediana (paromis)	124	86	103
Medianos 95 % PI (paromis)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p reikšmė (Log rank testas)	0,186		
Rizikos santykis (RS) (katumaksomabas palyginti su katumaksomabu + prednizolonu)	1,221		
Rizikos santykio 95 % PI	[0,907; 1,645]		

Imunogeniškas

Pelės monokloninių antikūnų poveikiui būdinga žmogaus antikūnų (HAMA arba HARA) indukcija prieš pelinių šeimos graužikų (pelės ir (arba) žiurkės) baltymus. Paskutiniai katumaksomabo pagrindžiamojo tyrimo duomenys rodo, kad tik 5,6 % pacientų (7 iš 124 pacientų) HAMA rodiklis buvo teigiamas prieš 4-ąją infuziją. HAMA buvo aptinkami 94 % pacientų vieną mėnesį po paskutinės

katumaksomabo infuzijos. Padidėjusio jautrumo reakcijų nebuvo pastebėta.

Pacientų, kuriems susidarė HAMA praėjus 8 dienoms po gydymo katumaksomabu, klinikinė baigtis buvo geresnė, vertinant pagal išgyvenamumą be punkcijos, laiką iki kitos punkcijos ir bendrą išgyvenamumą, lyginant su HAMA neigiamais pacientais.

Tinkamumo tyrimo, kuriame buvo vertinamas antrasis 10, 20, 50 ir 150 mikrogramų katumaksomabo infuzijos į pilvaplėvės ertmę ciklas (IP-CAT-AC-04), atrankos metu visų joje dalyvavusiems 8 pacientų, sergančių karcinomos sukeltu piktybiniu ascitu, visuose gautuose ascito skysčio ir plazmos mėginiuose buvo nustatyta ADA. Gydymo fazėje ir stebėjimo metu pacientų mėginiuose tebebuvo ADA. Nepaisant pradinių ADA verčių, visi pacientai gavo visas 4 katumaksomabo infuzijas. Išgyvenimo be punkcijos trukmės mediana buvo 47,5 paros, laiko iki pirmosios gydymosi punkcijos mediana buvo 60,0 parų ir bendroji išgyvenimo trukmės mediana buvo 406,5 paros. Visi pacientai patyrė su katumaksomabo veikimo būdu susijusių simptomų, jų saugumo profilis; savo pobūdžiu buvo panašus į pirmojo gydymo į pilvaplėvės ertmę pobūdį. Padidėjusio jautrumo reakcijų nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Keturių katumaksomabo 10, 20, 50 ir 150 mikrogramų infuzijų į pilvaplėvės ertmę metu ir po jų katumaksomabo farmakokinetika buvo tiriama 13 pacientų, kuriems dėl EpCAM teigiamų karcinomų pasireiškė simptominis piktybinis ascitas.

Pacientų variantiškumas buvo didelis. Plazmos C_{max} geometrinis vidurkis siekė maždaug 0,5 ng/ml (intervalo ribose nuo 0 iki 2,3), o plazmos AUC geometrinis vidurkis — apie 1,7 parų* ng/ml (intervalo ribose nuo < LLOQ (apatinės kvantifikacijos ribos) iki 13,5). Akivaizdaus galutinio pusinės eliminacijos laiko plazmoje ($t_{1/2}$) geometrinis vidurkis buvo maždaug 2,5 paros (intervalo ribose nuo 0,7 iki 17).

Katumaksomabas buvo aptinkamas ascito skystyje ir plazmoje. Didėjant infuzijų ir dozių skaičiui, koncentracija plazmoje didėjo daugumai pacientų. Po kiekvienos dozės pasiekus didžiausią vertę, koncentracija plazmoje sumažėdavo.

Specialiosios populiacijos

Tyrimų neatlikta.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Skiriant katumaksomabo gyvūnams, nebuvo pastebėta jokių nenormalių ar su vaistinio preparato vartojimu susijusių ūminio toksiškumo požymių arba vietinio netoleravimo reakcijų injekcijos ar infuzijos vietoje. Tačiau šių duomenų vertė abejotina, nes katumaksomabas pasižymi dideliu specifiškumu, kuris priklauso nuo rūšies.

Kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Citrinų rūgšties monohidratas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Po praskiedimo

Paruoštas infuzinis tirpalas 2 °C – 8 °C temperatūroje fiziškai ir chemiškai stabilus išlieka 48 val., o ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje – 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia naudoti iš karto. Jei tirpalas nenaudojamas iš karto, už laikymo laiką ir sąlygas iki naudojimo atsako sveikatos priežiūros darbuotojas tačiau jis neturėtų būti ilgesnis kaip 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent tirpalas praskiedžiamas kontroliuojamomis ir galiojančiomis sterilioms sąlygoms.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml koncentrato infuziniam tirpalui užpildytas švirkštas (I tipo stiklas, padengtas silikonu) su stūmokliniu bromobutilo gumos kamščiu ir Luer tipo užrakto sistema (silikonu padengtas polipropilenas ir polikarbonatas) su stireno butadieno gumos dangteliu su kaniule. Pakuotėje yra 1 švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atliekų tvarkymas

Specialių reikalavimų nėra.

Reikalingos medžiagos ir įranga

Removab atskiedimui ir vartojimui galima naudoti tik šiuos komponentus, nes Removab suderinamas tik su:

- 50 ml polipropileno švirkštais;
- polietileno perfuziniais vamzdeliais, kurių vidinis skersmuo – 1 mm, o ilgis – 150 cm
- polikarbonato infuziniais vožtuvais / Y jungtimis;
- poliuretano kateteriais arba poliuretano kateteriais, dengtais silikonu.

Be to, papildomai reikia:

- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo;
- tikslaus veikimo infuzinės pompos.

Praskiedimo prieš atliekant infuziją instrukcijos

Removab ruošti gali tik sveikatos priežiūros specialistai, tinkamai laikantis aseptikos taisyklių. Išorinis užpildyto švirkšto paviršius yra nesterilus.

- Priklausomai nuo į dozės, naudojant 50 ml švirkštą įtraukiamas tinkamas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekis (7 lentelė).
- Į 50 ml švirkštą papildomai dar įtraukiama bent 3 ml oro buferio.
- Nuo užpildyto Removab švirkšto antgalio nuimamas dangtelis pakėlus antgalį į viršų.
- Prie Removab užpildyto švirkšto pritvirtinama pridėta kaniulė. Kiekvienam švirkštui naudojama nauja kaniulė.
- Užpildyto švirkšto kaniulė pro 50 ml švirkšto angą įvedama taip, kad adata pasinertų į 9 mg/ml

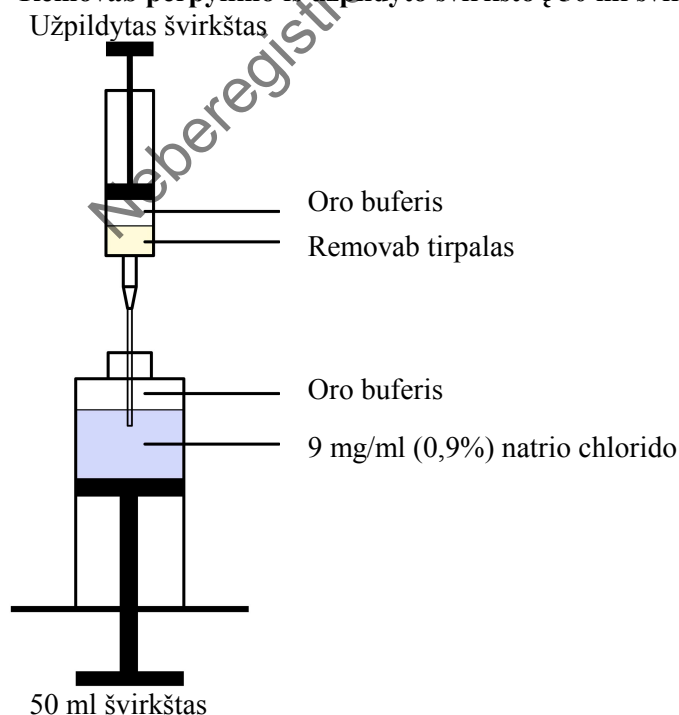
(0,9%) natrio chlorido injekcinį tirpalą (2 pav.).

- Visas švirkšto turinys iš užpildyto švirkšto (Removab koncentratas ir oro buferis) sušvirkščiamas tiesiai į 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinį tirpalą.
- Stūmoklio NEGALIMA atitraukti atgal užpildytam švirkštui praskalauti, kad neužterštumėte ir kad išvirkštumėte teisingą tūrį.
- Ant 50 ml švirkšto uždėdamas dangtelis ir švirkštas švelniai papurtomas, kad tirpalas susimaišytų. Iš 50 ml švirkšto pašalinami visi oro burbuliukai.
- Nuplėšiamą lipduką, esantį Removab dėžutės vidinėje pusėje, su tekstu „Diluted Removab. Intraperitoneal use only.“ („Praskiestas Removab. Tik leisti į pilvaplėvės ertmę.“) reikia užklijuoti prie 50 ml švirkšto, kuriame yra praskiestas Removab tirpalas infuzijai į pilvaplėvės ertmę. Tai yra atsargumo priemonė, skirta užtikrinti, kad Removab infuzija būtų atliekama tik į pilvaplėvės ertmę.
- 50 ml švirkštas įstatomas į infuzinę pompą.

7 lentelė. Infuzijai į pilvaplėvės ertmę skirto Removab tirpalo paruošimas

Infuzijų skaičius / dozė	Removab užpildytų švirkštų skaičius		Visas Removab koncentrato infuziniam tirpalui tūris	9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas	Galutinis infuzinio tirpalo tūris
	10 mikrogramų užpildytas švirkštas	50 mikrogramų užpildytas švirkštas			
1 infuzija 10 mikrogramų	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 infuzija 20 mikrogramų	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 infuzija 50 mikrogramų		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 infuzija 150 mikrogramų		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

2 pav. Removab perpilimo iš užpildyto švirkšto į 50 ml švirkštą schema



Vartojimo metodas

Kateterį, skirtą vaisto infuzijoms į pilvaplėvės ertmę, stebėdamas echoskopu turi įvesti gydytojas,

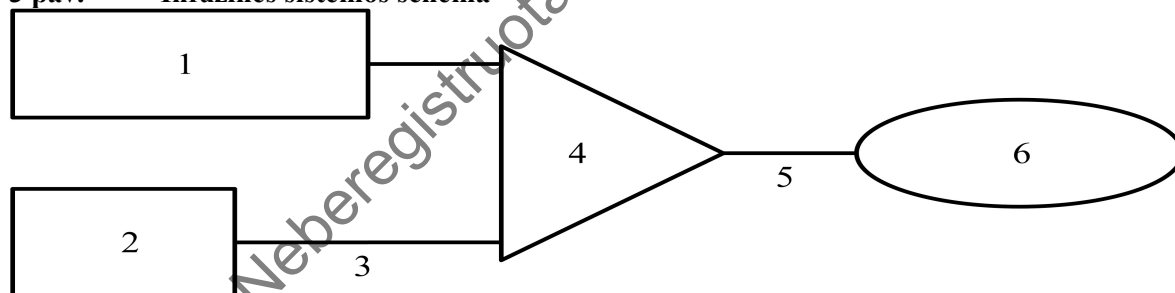
kuris yra patyręs atliekant procedūras į pilvaplėvės ertmę. Kateteris naudojamas ascitinio skysčio drenavimui bei atskiesto Removab ir 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo infuzijai. Rekomenduojama kateterį palikti pilvo ertmėje visą gydymo laikotarpį. Jį galima išimti praėjus parai po paskutinės infuzijos.

Prieš kiekvieną Removab infuziją ascitinis skystis turi būti šalinamas tol, kol sustoja savaimė tekėjęs arba palengvėja simptomai (žr. 4.4 skyrių). Vėliau, prieš kiekvieną Removab infuziją, į pilvo ertmę infuzuojama 500 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad pilvo ertmėje lengviau pasiskirstytų antikūnai.

Removab infuzijos į pilvaplėvės ertmę turi būti atliekamos per ne mažiau nei 3 valandas, naudojant nepertaukiamos infuzinės pompos sistemą, kaip aprašyta toliau:

- 50 ml švirkštas su Removab infuziniu tirpalu įstatomas į tikslaus veikimo pompa;
- prijungta tikslaus veikimo pompos perfuzinio vamzdelio įranga užpildoma Removab infuziniu tirpalu. Reikia naudoti perfuzinį vamzdelį, kurio vidinis skersmuo – 1 mm, o ilgis – 150 cm;
- perfuzinis vamzdelis prijungiamas prie Y jungties;
- per infuzinį vožtuvą (Y jungtį), esantį kateterio perfuziniame vamzdyje, kartu su kiekviena Removab infuzija sušvirkščiama 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinio tirpalo;
- pompos greitis nustatomas atsižvelgiant į tūrį, kurį reikės sušvirkšti, ir paskirtą infuzijos trukmę;
- kai praskiestas Removab infuzinis tirpalas pasibaigia 50 ml švirkšte, švirkštą reikia pakeisti kitu 50 ml švirkštu, kuriame yra 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, iki paskirto infuzijos laiko pabaigos, kad iš perfuzinės sistemos būtų pašalintas likutinis vaistinio preparato tirpalo tūris (apytiksliai 2 ml), esant toms pačioms sąlygoms. Likusį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą galima išpilti;
- kateteris laikomas uždarytas iki kitos infuzijos;
- praėjus parai po paskutinės infuzijos, šalinamas ascitinis skystis tol, kol sustoja savaiminis tekėjimas. Po to galima išimti kateterį.

3 pav. Infuzinės sistemos schema



- 1 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido
- 2 Removab infuzinis tirpalas leisti į pilvaplėvės ertmę
- 3 Perfuzijos vamzdelis (vidinis skersmuo – 1 mm, ilgis – 150 cm)
- 4 Infuzinis vožtuvas
- 5 Perfuzinė sistema
- 6 Kateteris

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/512/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. balandžio mėn. 20 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2013 m. gruodis mėn. 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė: Removab 10 mikrogramų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Removab 10 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui
Katumaksomabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte yra 10 mikrogramų katumaksomabo 0,1 ml tirpalo, kas atitinka 0,1 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, citrinų rūgšties monohidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 užpildytas švirkštas.
1 sterili kaniulė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus, leisti tik į pilvaplovės ertmę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas

nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/09/512/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Lizdinė plokštelė: Removab 10 mikrogramų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Removab 10 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui
Katumaksomabas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Neovii Biotech GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1 užpildytas švirkštas.

Praskiedus, leisti tik į pilvaplėvės ertmę. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nebeįregistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildytas švirkštas: Removab 10 mikrogramų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Removab 10 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui
Katumaksomabas
Praskiedus, leisti tik į pilvaplėvės ertmę.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,1 ml

6. KITA

Neovii Biotech GmbH

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė: Removab 50 mikrogramų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Removab 50 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui
Katumaksomabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte yra 50 mikrogramų katumaksomabo 0,5 ml tirpalo, kas atitinka 0,1 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas, citrinų rūgšties monohidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 užpildytas švirkštas.
1 sterili kaniulė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus, leisti tik į pilvaplovės ertmę.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas

nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/09/512/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Lizdinė plokštelė: Removab 50 mikrogramų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Removab 50 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui
Katumaksomabas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Neovii Biotech GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1 užpildytas švirkštas.

Praskiedus, leisti tik į pilvaplėvės ertmę. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nebeįregistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildytas švirkštas: Removab 50 mikrogramų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Removab 50 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui
Katumaksomabas
Praskiedus, leisti tik į pilvaplėvės ertmę.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

Neovii Biotech GmbH

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**ĪSPĒJIMO TEKSTAS ANT NUPLĒŠIAMO LIPDUKO, KLIJUOJAMO ANT 50ml
ŠVIRKŠTO, KURIAMĒ YRA PRASKIESTAS REMOVAB INFUZINIS TIRPALAS**

(išorinēs pakuotēs dalis)

Praskiestas Removab.

Tik leisti ģ pilvaplēvēs ertmē.

Nebereģistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Removab 10 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui

Katumaksomabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Removab ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Removab
3. Kaip vartoti Removab
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Removab
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Removab ir kam jis vartojamas

Removab sudėtyje yra veiklioji medžiaga katumaksomabas, monokloninis antikūnas. Ji atpažįsta baltymą vėžinių ląstelių paviršiuje ir mobilizuoja imunines ląsteles, kad jį sunaikintų.

Removab naudojamas piktybinio ascito gydymui, kai įprastinis gydymas negalimas ar jo taikyti nebeįmanoma. Piktybinis ascitas yra pilvo ertmėje (pilvaplėvės ertmėje) susikaupęs skystis, kuris atsiranda dėl tam tikrų vėžio rūšių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Removab

Removab vartoti negalima

- jeigu yra alergija katumaksomabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija pelinių šeimos graužikų (žiurkės ir (arba) pelės) baltymams.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Removab. Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jums pasireiškia kurie nors iš šių negalavimų:

- jeigu pilvo ertmėje yra neišleisto skysčio;
- jeigu šąla rankos ir kojos, svaigsta galva, sunku šlapintis, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis ir jaučiate silpnumą (sumažėjusio kraujo tūrio simptomai);
- jeigu priaugote svorio, jaučiate dusulį ir susikaupę skysčių (sumažėjusios baltymų koncentracijos kraujyje simptomai);
- jeigu jaučiate svaigulį ar alpstate (sumažėjusio kraujospūdžio simptomai);
- jeigu sergate širdies ir kraujotakos ligomis;
- jeigu sergate inkstų ar kepenų ligomis;
- jeigu užsikrėtėte infekcija.

Prieš pradėdami vartoti Removab, gydytojas įvertins:

- Jūsų kūno masės indeksą (KMI), kuris priklauso nuo ūgio ir svorio,
- Karnovskio indeksą, bendros aktyvumo būklės matą.

Vartojant šių vaistų, Jūsų KMI turi būti didesnis nei 17 (įvertinus po ascitinio skysčio drenažo), o Karnovskio indeksas – didesnis nei 60.

Su infuzija susijusęs šalutinis poveikis ir pilvo skausmas yra labai dažni (žr. 4 skyrių). Jums bus duoti kiti Removab sukeltą karščiavimą, skausmą arba uždegimą mažinantys vaistai (žr. 3 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Removab negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Removab

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu Removab vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei Removab infuzijos metu arba po jos pajuntate tokį šalutinį poveikį kaip svėgimą ar šaltkrėtį (žr. 4 skyrių), nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų tol, kol tai nepraeis.

3. Kaip vartoti Removab

Removab bus vartojamas, tikrai prižiūrint gydytojui, kuris turi patirties gydant vėžį. Po Removab infuzijos būsite stebimi taip, kaip nuspręs gydytojas.

Prieš pradėdant gydyti ir gydymo metu Jums gali būti paskirti kiti vaistai, kad susilpnėtų Removab sukeltas karščiavimas, skausmas arba uždegimas.

Atliekamos 4 Removab infuzijos į pilvo ertmę didinančią dozę (10, 20, 50 ir 150 mikrogramų), tarp jų daroma ne mažiau nei 2 kalendorinių parų, kuriomis infuzija neatliekama, pertrauka (pavyzdžiui, Jums bus atliekama infuzija 0-ą, 3-ią, 7-ą, 10-ą dieną). Infuzija turi būti atliekama pastoviu dažniu ir jos trukmė turi būti ne mažiau kaip 3 valandos. Bendras gydymo laikotarpis neturi būti ilgesnis kaip 20 dienų.

Viso gydymo procedūrų laikotarpiu iki tos dienos, kai bus atliekama paskutinė infuzija, į Jūsų pilvo ertmę bus įstatytas kateteris.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai pasireiškęs sunkus Removab šalutinis poveikis – su infuzija susijęs šalutinis poveikis ir su virškinimo traktu (skrandžiu ir žarnynu) susijęs šalutinis poveikis.

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis

Removab infuzijos metu ir po jos daugiau nei 1 iš 10 pacientų (labai dažnai) gali patirti su infuzija susijusį šalutinį poveikį. Dažniausiai pasireiškia šis (paprastai lengvas arba vidutinio sunkumo) su infuzija susijęs šalutinis poveikis: karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ir vėmimas.

Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kuo skubiau pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Removab infuzijos greitį arba skirti Jums papildomą gydymą, palengvinsiantį šiuos simptomus.

4 iš 100 pacientų gali pasireikšti simptomų grupė, įskaitant labai greitą širdies plakimą, karščiavimą ir kvėpavimo sutrikimus. Tokie simptomai paprastai pasireiškia per 24 valandas po Removab infuzijos ir gali būti pavojingi gyvybei, tačiau juos galima gerai pagydyti skyrus papildomų priemonių.

Jeigu pasireiškė tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes šiam šalutiniam poveikiui būtinas betarpiškas stebėjimas ir gydymas.

Su virškinimo traktu susijęs šalutinis poveikis

Virškinimo trakto reakcijos (pvz., pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų (labai dažnai), bet jos paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo ir jas galima lengvai sumažinti papildomomis priemonėmis.

Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kuo skubiau pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Removab infuzijos greitį arba skirti Jums papildomą gydymą, palengvinsiantį šiuos simptomus.

Kitas sunkus šalutinis poveikis

Labai dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 asmeniui iš 10):

- nuovargis.

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 asmeniui iš 10):

- apetito praradimas;
- skysčių netekimas;
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (mažakraujystė);
- kalcio ir natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- labai greitas širdies plakimas;
- aukštas ar žemas kraujospūdis;
- pilvo skausmas pasireiškiantis kartu su pasunkėjusiu tuštinimusi arba žarnų užsikimšimu tuštinantis, vidurių užkietėjimas;
- dusulys;
- skysčių susikaupimas apie plaučius, dėl kurio atsiranda krūtinės skausmas ir dusulys;
- tulžies latakų uždegimas;
- odos paraudimas, bėrimas;
- labai greitas širdies plakimas, karščiavimas, dusulys, alpimo ar svaigimo pojūtis;
- įvairios reakcijos dėl uždegimo mediatorių išsiskyrimo;
- bendrosios sveikatos būklės pablogėjimas; bendrasis blogos savijautos ir silpnumo pojūtis;
- skysčių kaupimasis;
- padidėjęs jautrumas.

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 asmenų):

- poodiniai guzeliai užpakalinėje kojų dalyje, kurie gali išopėti ir palikti randus;
- uždegimas ir skausmas arba deginimas bei gėlimas aplink kateterio buvimo vietą;
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje, kraujo krešėjimo problemos;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnų, pasireiškiantis vėmimu su krauju ar tuštinimusi raudonos arba juodos spalvos išmatomis;
- odos reakcija, sunki alerginė odos reakcija (dermatitas);
- priepuoliai;
- plaučių sutrikimai, įskaitant kraujo krešulį plaučiuose;
- maža deguonies koncentracija kraujyje;
- sunkios inkstų ligos.
- ekstravazacija (netyčinis skiriamo vaistinio preparato nutekėjimas iš į pilvaplėvės ertmę įstatyto kateterio į aplinkinius audinius)

Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kuo skubiau pasakykite apie tai gydytojui. Tam tikrais tokio šalutinio poveikio atvejais gali reikėti medicininės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 asmenų):

- skausmas;
- sumažėjęs ar padidėjęs leukocitų kiekis;
- kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- baltymų koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- sukimosi pojūtis;
- nevirškinimas, skrandžio problemos, rėmuo, pilvo pūtimas, dujų pasišalinimas iš žarnyno, burnos sausumas;
- į gripą panašūs simptomai;
- svaigulys arba galvos skausmas;
- krūtinės skausmas;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- infekcijos;
- baltymų kiekio padidėjimas šlapime;
- nugaros skausmas, raumenų ir sąnarių skausmai;
- nerimas ir miego sutrikimai;
- niežtintis bėrimas arba dilgėlinė;
- odos paraudimas aplink kateterį;
- raudonis;
- kosulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Removab

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą infuzinį tirpalą reikia sunaudoti iš karto.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Removab sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra katumaksomabas (10 mikrogramų 0,1 ml, atitinka 0,1 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, citrinų rūgšties monohidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

Removab išvaizda ir kiekis pakuotėje

Removab tiekiamas kaip skaidrus ir bespalvis koncentratas infuziniam tirpalui užpildytame švirkšte su kaniule. Pakuotėje yra 1 švirkštas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į rinkodaros teisės turėtoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Informacijos apie Removab skiedimą ir skyrimą žr. preparato charakteristikų santraukos (PCS), pateikiamos kiekvienoje Removab 10 mikrogramų ir Removab 50 mikrogramų pakuotėje, 6.6 skyriuje.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Removab 50 mikrogramų koncentratas infuziniam tirpalui Katumsomabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Removab ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Removab
3. Kaip vartoti Removab
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Removab
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Removab ir kam jis vartojamas

Removab sudėtyje yra veiklioji medžiaga katumsomabas, monokloninis antikūnas. Ji atpažįsta baltymą vėžinių ląstelių paviršiuje ir mobilizuoja imunines ląsteles, kad jį sunaikintų.

Removab naudojamas piktybinio ascito gydymui, kai įprastinis gydymas negalimas ar jo taikyti nebeįmanoma. Piktybinis ascitas yra pilvo ertmėje (pilvaplėvės ertmėje) susikaupęs skystis, kuris atsiranda dėl tam tikrų vėžio rūšių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Removab

Removab vartoti negalima

- jeigu yra alergija katumsomabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija pelinių šeimos graužikų (žiurkės ir (arba) pelės) baltymams.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Removab. Svarbu pasakyti gydytojui, jei Jums pasireiškia kurie nors iš šių negalavimų:

- jeigu pilvo ertmėje yra neišleisto skysčio;
- jeigu šąla rankos ir kojos, svaigsta galva, sunku šlapintis, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis ir jaučiate silpnumą (sumažėjusio kraujo tūrio simptomai);
- jeigu priaugote svorio, jaučiate dusulį ir susikaupę skysčių (sumažėjusios baltymų koncentracijos kraujyje simptomai);
- jeigu jaučiate svaigulį ar alpstate (sumažėjusio kraujospūdžio simptomai);
- jeigu sergate širdies ir kraujotakos ligomis;
- jeigu sergate inkstų ar kepenų ligomis;
- jeigu užsikrėtėte infekcija.

Prieš pradėdami vartoti Removab, gydytojas įvertins:

- Jūsų kūno masės indeksą (KMI), kuris priklauso nuo ūgio ir svorio,
- Karnovskio indeksą, bendros aktyvumo būklės matą.

Vartojant šių vaistų, Jūsų KMI turi būti didesnis nei 17 (įvertinus po ascitinio skysčio drenažo), o Karnovskio indeksas – didesnis nei 60.

Su infuzija susijusęs šalutinis poveikis ir pilvo skausmas yra labai dažni (žr. 4 skyrių). Jums bus duoti kiti Removab sukeltą karščiavimą, skausmą arba uždegimą mažinantys vaistai (žr. 3 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Removab negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Removab

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu Removab vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei Removab infuzijos metu arba po jos pajuntate tokį šalutinį poveikį kaip svėgimą ar šaltkrėtį (žr. 4 skyrių), nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų tol, kol tai nepraeis.

3. Kaip vartoti Removab

Removab bus vartojamas, tiktai prižiūrint gydytojui, kuris turi patirties gydant vėžį. Po Removab infuzijos būsite stebimi taip, kaip nuspręs gydytojas.

Prieš pradėdant gydyti ir gydymo metu Jums gali būti paskirti kiti vaistai, kad susilpnėtų Removab sukeltas karščiavimas, skausmas arba uždegimas.

Atliekamos 4 Removab infuzijos į pilvo ertmę didinant dozę (10, 20, 50 ir 150 mikrogramų), tarp jų daroma ne mažiau nei 2 kalendorinių parų, kuriomis infuzija neatliekama, pertrauka (pavyzdžiui, Jums bus atliekama infuzija 0-ą, 3-ią, 7-ą, 10-ą dieną). Infuzija turi būti atliekama pastoviu dažniu ir jos trukmė turi būti ne mažiau kaip 3 valandos. Bendras gydymo laikotarpis neturi būti ilgesnis kaip 20 dienų.

Viso gydymo procedūrų laikotarpiu iki tos dienos, kai bus atliekama paskutinė infuzija, į Jūsų pilvo ertmę bus įstatytas kateteris.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausiai pasireiškęs sunkus Removab šalutinis poveikis – su infuzija susijęs šalutinis poveikis ir su virškinimo traktu (skrandžiu ir žarnynu) susijęs šalutinis poveikis.

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis

Removab infuzijos metu ir po jos daugiau nei 1 iš 10 pacientų (labai dažnai) gali patirti su infuzija susijusį šalutinį poveikį. Dažniausiai pasireiškia šis (paprastai lengvas arba vidutinio sunkumo) su infuzija susijęs šalutinis poveikis: karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas ir vėmimas.

Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kuo skubiau pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Removab infuzijos greitį arba skirti Jums papildomą gydymą, palengvinsiantį šiuos simptomus.

4 iš 100 pacientų gali pasireikšti simptomų grupė, įskaitant labai greitą širdies plakimą, karščiavimą ir kvėpavimo sutrikimus. Tokie simptomai paprastai pasireiškia per 24 valandas po Removab infuzijos ir gali būti pavojingi gyvybei, tačiau juos galima gerai pagydyti skyrus papildomų priemonių.

Jeigu pasireiškė tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes šiam šalutiniam poveikiui būtinas betarpiškas stebėjimas ir gydymas.

Su virškinimo traktu susijęs šalutinis poveikis

Virškinimo trakto reakcijos (pvz., pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 pacientų (labai dažnai), bet jos paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo ir jas galima lengvai sumažinti papildomomis priemonėmis.

Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kuo skubiau pasakykite apie tai gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti Removab infuzijos greitį arba skirti Jums papildomą gydymą, palengvinsiantį šiuos simptomus.

Kitas sunkus šalutinis poveikis

Labai dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 asmeniui iš 10):

- nuovargis.

Dažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 asmeniui iš 10):

- apetito praradimas;
- skysčių netekimas;
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (mažakraujystė);
- kalcio ir natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- labai greitas širdies plakimas;
- aukštas ar žemas kraujospūdis;
- pilvo skausmas pasireiškiantis kartu su pasunkėjusiu tuštinimusi arba žarnų užsikimšimu tuštinantis, vidurių užkietėjimas;
- dusulys;
- skysčių susikaupimas apie plaučius, dėl kurio atsiranda krūtinės skausmas ir dusulys;
- tulžies latakų uždegimas;
- odos paraudimas, bėrimas;
- labai greitas širdies plakimas, karščiavimas, dusulys, alpimo ar svaigimo pojūtis;
- įvairios reakcijos dėl uždegimo mediatorių išsiskyrimo;
- bendrosios sveikatos būklės pablogėjimas; bendrasis blogos savijautos ir silpnumo pojūtis;
- skysčių kaupimasis;
- padidėjęs jautrumas.

Nedažnas sunkus šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 asmenų):

- poodiniai guzeliai užpakalinėje kojų dalyje, kurie gali išopėti ir palikti randus;
- uždegimas ir skausmas arba deginimas bei gėlimas aplink kateterio buvimo vietą;
- trombocitų skaičiaus sumažėjimas kraujyje, kraujo krešėjimo problemos;
- kraujavimas iš skrandžio ar žarnų, pasireiškiantis vėmimu su krauju ar tuštinimusi raudonos arba juodos spalvos išmatomis;
- odos reakcija, sunki alerginė odos reakcija (dermatitas);
- priepuoliai;
- plaučių sutrikimai, įskaitant kraujo krešulį plaučiuose;
- maža deguonies koncentracija kraujyje;
- sunkios inkstų ligos.
- ekstravazacija (netyčinis skiriamo vaistinio preparato nutekėjimas iš į pilvaplėvės ertmę įstatyto kateterio į aplinkinius audinius)

Jeigu pasireiškė tokie simptomai, kuo skubiau pasakykite apie tai gydytojui. Tam tikrais tokio šalutinio poveikio atvejais gali reikėti medicininės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 asmenų):

- skausmas;
- sumažėjęs ar padidėjęs leukocitų kiekis;
- kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- baltymų koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje;
- sukimosi pojūtis;
- nevirškinimas, skrandžio problemos, rėmuo, pilvo pūtimas, dujų pasišalinimas iš žarnyno, burnos sausumas;
- į gripą panašūs simptomai;
- svaigulys arba galvos skausmas;
- krūtinės skausmas;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- infekcijos;
- baltymų kiekio padidėjimas šlapime;
- nugaros skausmas, raumenų ir sąnarių skausmai;
- nerimas ir miego sutrikimai;
- niežtintis bėrimas arba dilgėlinė;
- odos paraudimas aplink kateterį;
- raudonis;
- kosulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Removab

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą infuzinį tirpalą reikia sunaudoti iš karto.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Removab sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra katumaksomabas (50 mikrogramų 0,5 ml, atitinka 0,1 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, citrinų rūgšties monohidratas, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Removab išvaizda ir kiekis pakuotėje

Removab tiekiamas kaip skaidrus ir bespalvis koncentratas infuziniam tirpalui užpildytame švirkšte su kaniule. Pakuotėje yra 1 švirkštas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į rinkodaros teisės turėtoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Informacijos apie Removab skiedimą ir skyrimą žr. preparato charakteristikų santraukos (PCS), pateikiamos kiekvienoje Removab 10 mikrogramų ir Removab 50 mikrogramų pakuotėje, 6.6 skyriuje.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

IV PRIEDAS

PRIEŽASTYS VIENAM PAPILDOMAM ATNAUJINIMUI

Neberegistruotas vaistinis preparatas

- **Priežastys vienam papildomam atnaujinimui**

Remiantis duomenimis, kurie buvo gauti po pirminio rinkodaros teisės suteikimo, CHMP mano, kad Removab naudos ir rizikos santykis išlieka pozityvus, tačiau taip pat mano, kad jo saugumo informaciją reikia atidžiai stebėti dėl toliau nurodytų priežasčių:

- netikrumas dėl žinių apie retą nepageidaujamą poveikį, nes duomenų bazėje esanti informacija vis dar nepakankama dėl mažo Removab gydytų pacientų skaičiaus.

Todėl, remiantis Removab saugumo informacija, kurią reikia kasmet atnaujinti pateikiant PASP, CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti vieną papildomą atnaujinimo paraišką po 5 metų.

Neberegistruotas vaistinis preparatas