

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Removab 10 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnšļirce satur 10 mikrogramus katumaksomaba (catumaxomab)\* 0,1 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

\*žurkas-peles hibrīda monoklonālā antivielā IgG2, ko ražojusi žurkas-peles hibrīda-hibridomas šūnu līnija

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzids un bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Removab ir paredzēts ļaundabīga ascīta intraperitoneālai ārstēšanai pieaugušajiem ar EpCAM pozitīvām karcinomām, ja nav pieejama standarta terapija vai arī to vairs nav iespējams izmantot.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Removab ievadīšana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretaudzēju zāļu lietošanā.

#### Devas

Pirms intraperitoneālas infūzijas ieteicams veikt premedikāciju ar pretsāpju/pretdrudža/nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Removab ievadīšanas grafiku veido šādas četras intraperitoneālas infūzijas:

- |         |                           |
|---------|---------------------------|
| 1. deva | 10 mikrogrami 0. dienā;   |
| 2. deva | 20 mikrogrami 3. dienā;   |
| 3. deva | 50 mikrogrami 7. dienā;   |
| 4. deva | 150 mikrogrami 10. dienā. |

Removab jāievada intraperitoneālas infūzijas veidā ar nemainīgu ātrumu, un infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 3 stundām. Klīniskajos pētījumos tika pētīts 3 stundu un 6 stundu infūzijas laiks. Pirmajai no četrām devām var apsvērt infūzijas laiku 6 stundas atkarībā no pacienta veselības stāvokļa.

Starp infūziju dienām jābūt vismaz divu kalendāra dienu intervālam bez infūzijām. Intervālu starp infūziju dienām var pagarināt būtisku nevēlamu blakusparādību gadījumā. Kopējais ārstēšanas periods nedrīkst pārsniegt 20 dienas.

#### Uzraudzība

Pēc Removab infūzijas ieteicama atbilstoša pacienta uzraudzība. Galvenajā pētījumā pacienti pēc katras infūzijas tika uzraudzīti 24 stundas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu funkcijas traucējumi*

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā vidēji smagi aknu funkcijas traucējumi un/vai metastāzes, kas aizņem vairāk nekā 70% aknu audu, un/vai vārtu vēnas tromboze/obstrukcija, nav pētīti. Removab izmantošana šādu pacientu ārstēšanai jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru funkcijas traucējumi*

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā viegli nieru funkcijas traucējumi, nav pētīti. Removab izmantošana šādu pacientu ārstēšanai jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Removab nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā apstiprinātās indikācijas gadījumā.

### Lietošanas veids

Removab drīkst ievadīt **tikai intraperitoneālas infūzijas** veidā.

Removab **nedrīkst** ievadīt intraperitoneāla *bolus* veidā vai jebkādā citā veidā.

Informāciju par izmantojamo perfūzijas sistēmu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Pirms Removab ievadīšanas koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Atšķaidīto Removab šķīdumu infūzijām ievada intraperitoneāli kā infūziju ar nemainīgu ievades ātrumu, izmantojot piemērotu sūkni.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret žurkas-peles (žurkas un/vai peles) olbaltumvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Removab **nedrīkst** ievadīt *bolus* veidā vai citā veidā, izņemot intraperitoneāli.

#### Simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos

Tā kā katmaksomabam saistoties ar imūnās sistēmas un audzēja šūnām, tiek ierosināta iekaisumu veicinošo un citotoksisko citokīnu atbrīvošanās, Removab ievadīšanas laikā un pēc tās ļoti bieži ziņots par tādu klīnisko simptomu attīstību, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos, piemēram, paaugstinātu temperatūru, sliktu dūšu, vemšanu un drebuļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Bieži novēro aizdusu un hipotensiju/hipertensiju. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar ļaundabīgu ascītu pirms Removab infūzijas parasti intravenozi tika nozīmēts 1 000 mg paracetamola, lai novērstu sāpes un temperatūras paaugstināšanos. Neskatoties uz premedikāciju, pacientiem attīstījās iepriekš aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kuru intensitāte atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the US National Cancer Institute*) 3.0. versijai sasniedza pat 3. pakāpi. Ieteicams izmantot citu vai papildus standarta premedikāciju ar pretsāpju/pretdrudža/nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS), kas arī var bieži attīstīties katmaksomaba darbības mehānisma dēļ, parasti attīstās 24 stundu laikā pēc Removab infūzijas un izpaužas ar šādiem simptomiem: paaugstinātu temperatūru, tahikardiju, tahipnoju un leukocitozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu risku, vēlams izmantot standarta terapiju vai premedikāciju, piem., pretsāpju/pretdrudža/nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

### Sāpes vēderā

Bieži ziņots par sāpēm vēderā kā nevēlamu blakusparādību. Uzskata, ka šī pārejošā blakusparādība daļēji ir intraperitoneālās zāļu ievadīšanas sekas.

### Vispārējais stāvoklis un KMI

Pirms Removab terapijas uzsākšanas pacienta vispārējam stāvoklim jābūt stabilam, kas atbilst ķermeņa masas indeksam (KMI) > 17 (jānosaka pēc ascīta šķidruma drenāžas) un Karnovska (*Karnofsky*) indeksam > 60.

### Akūtas infekcijas

Ja pastāv faktori, kas ietekmē imūno sistēmu, īpaši akūta infekcija, Removab ievadīšana nav ieteicama.

### Ascīta drenāža

Atbilstoša medicīniska ascīta drenāža ir obligāts priekšnosacījums Removab terapijai, lai nodrošinātu stabilu asinsriti un nieru funkcijas. Tai jāietver vismaz ascīta drenāža, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma vai mazinās simptomi, un, ja nepieciešams, arī aizstājterapija ar kristaloīdiem un/vai koloīdiem.

### Pacienti ar hemodinamikas mazspēju, tūsku vai hipoproteinēmiju

Pirms katras Removab infūzijas jānovērtē asins tilpums, olbaltumvielu daudzums asinīs, asinsspiediens, pulss un nieru funkcija. **Pirms katras Removab infūzijas jānovērš hipovolēmija, hipoproteinēmija, hipotensija, asinsrites dekompensācija un akūti nieru funkcijas traucējumi.**

### Aknu funkcijas traucējumi vai vārtu vēnas tromboze/obstrukcija

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā vidēji smagi aknu funkcijas traucējumi un/vai metastāzes, kas aizņem vairāk nekā 70% aknu audu, un/vai vārtu vēnas tromboze/obstrukcija, nav pētīti. Removab izmantošanu šādu pacientu ārstēšanai vajadzētu apsvērt tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas.

### Nieru funkcijas traucējumi

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā viegli nieru funkcijas traucējumi, nav pētīti. Removab izmantošanu šādu pacientu ārstēšanai vajadzētu apsvērt tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par katumaksomaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Removab grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai katumaksomabs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Removab, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Dati par katumaksomaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Removab maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuriem attīstās ar infūziju saistīti simptomi, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi mazinās.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošības profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības apkopotas no integrētas drošības analīzes, kurā iekļauti 12 klīniskie pētījumi. 728 pacienti saņēma katmaksomabu intraperitoneāli, 293 pacienti – 6 stundu infūzijas veidā un 435 pacienti – 3 stundu infūzijas veidā.

Removab vispārējam drošības profilam raksturīgi ar citokīnu atbrīvošanos saistīti simptomi un kuņģa-zarnu trakta reakcijas.

Ar citokīnu atbrīvošanos saistītās reakcijas: SIRS – iespējami dzīvībai bīstama tahikardijas, drudža un/vai aizdusas kombinācija var attīstīties 24 stundu laikā pēc katmaksomaba infūzijas un izzust, lietojot simptomātiskas terapiju. Citas ļoti bieži ziņotas ar citokīnu atbrīvošanos saistītās reakcijas ir, piemēram, drudzis, drebuļi, slikta dūša un vemšana, kas atbilst 1. un 2. smaguma pakāpei pēc CTCAE (ASV Nacionālais vēža institūts, 4.0 versija). Šie simptomi atspoguļo katmaksomaba darbības mehānismu un kopumā ir pilnībā atgriezeniski.

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas, piemēram, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja, ir ļoti bieži sastopamas, un pārsvarā novēro reakcijas, kas atbilst 1. vai 2. pakāpei pēc CTCAE, bet ir novērotas arī smagākas reakcijas; tās labi reaģē uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu. Katmaksomaba drošības profils, salīdzinot 3 stundu un 6 stundu infūzijas laiku, kopumā bija līdzīgs attiecībā uz blakusparādību raksturojumu, biežumu un smagumu. Dažām blakusparādībām, tajā skaitā drebuļiem un hipotensijai (1./2. pakāpe), caurejai (visas pakāpes) un nogurumam (1./2. pakāpe), sastopamības biežums pieauga 3 stundu ievadīšanas grupā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma grupu dalījums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ).

#### 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma katmaksomaba terapiju

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
<i>Bieži</i>	Infekcija.
<i>Retāk</i>	<i>Erythema induratum*</i> , ar ierīci saistīta infekcija*.
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Anēmija*, limfopēnija, leikocitoze, neitrofilija.
<i>Retāk</i>	Trombocitopēnija*, koagulopātija*.
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Citokīnu atbrīvošanās sindroms*, paaugstināta jutība*.
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Samazināta apetīte*/anoreksija, dehidratācija*, hipokaliēmija, hipoalbuminēmija, hiponatriēmija*, hipokalciēmija*, hipoproteinēmija.
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Trauksme, bezmiegs.
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Galvassāpes, reibonis.
<i>Retāk</i>	Krampji*.
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
<i>Bieži</i>	Vertigo.
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Tahikardija*, tajā skaitā sinusa tahikardija.
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	

<i>Bieži</i>	Hipotensija*, hipertensija*, pietvīkums.
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
<i>Bieži</i>	Aizdusa*, izsvīdums pleirā*, klepus.
<i>Retāk</i>	Plaušu embolija*, hipoksija*.
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
<i>Ļoti bieži</i>	Sāpes vēderā*, slikta dūša*, vemšana*, caureja*
<i>Bieži</i>	Aizcietējumi*, dispepsija, vēdera palielināšanās, subileuss*, meteorisms, kuņģa darbības traucējumi, ileuss*, gastroezofageālais reflukss, sausa mute.
<i>Retāk</i>	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, zarnu nosprostošanās*.
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Holangīts*, hiperbilirubinēmija.
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
<i>Bieži</i>	Izsitumi*, eritēma*, hiperhidroze, nieze.
<i>Retāk</i>	Ādas reakcija*, alerģisks dermatīts*.
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
<i>Bieži</i>	Muguras sāpes, mialģija, artralģija.
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Proteinūrija.
<i>Retāk</i>	Akūta nieru mazspēja*.
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
<i>Ļoti bieži</i>	Temperatūras paaugstināšanās*, nogurums*, drebuļi*.
<i>Bieži</i>	Sāpes, astēnija*, sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms*, tūska, tajā skaitā perifēra tūska*, vispārējā fiziskā veselības stāvokļa pasliktināšanās*, sāpes krūtīs, gripai līdzīgs stāvoklis, savārgums*, eritēma katetra vietā.
<i>Retāk</i>	Ekstravazācija*, iekaisums ievadīšanas vietā*.

\* ziņots arī kā par nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

pasvītrots: skatīt apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tiek izmantotas šādas ASV Nacionālā vēža institūta CTCAE (4.0 versija) kritēriju definīcijas:

1. pakāpe pēc CTCAE = vieglas, 2. pakāpe pēc CTCAE = vidēji smagas, 3. pakāpe pēc CTCAE = smagas, 4. pakāpe pēc CTCAE = dzīvībai bīstamas.

#### *Simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos un kuriem ir lielāka smaguma pakāpe*

5,1% pacientu novēroja temperatūras paaugstināšanos, kas atbilda 3. smaguma pakāpei pēc CTCAE, tāda pati smaguma pakāpe tika novērota pacientiem ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (1,0%), drebuļiem (0,8%), sliktu dūšu (3,4%), vemšanu (4,4%), aizdusu (1,6%) un hipo-/hipertensiju (2,1% / 0,8%). Vienam pacientam (0,1%) tika ziņots par aizdusu un 3 pacientiem (0,4%) – par hipotensiju, kas atbilda 4. smaguma pakāpei pēc CTCAE. Sāpes un paaugstinātu temperatūru var mazināt vai pat novērst, lietojot premedikāciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS)*

3,8% pacientu 24 stundu laikā pēc katmaksomaba infūzijas novēroja SIRS simptomus. Trīs pacientiem (0,4%) novēroja 4. smaguma pakāpi pēc CTCAE. Blakusparādības izzuda pēc simptomātiskas terapijas.

#### *Sāpes vēderā*

43,7% pacientu ziņots par sāpēm vēderā kā nevēlamu blakusparādību, kas 8,2% pacientu atbilda 3. pakāpei, bet tās izzuda pēc simptomātiskas terapijas.

#### *Aknu enzīmi*

Pēc Removab ievadīšanas bieži novēroja pārejošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Parasti laboratorijas rādītāju izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas, un rādītāji lielākoties atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas beigām.

Turpmākā diagnostika un terapija apsverama tikai klīniski nozīmīgas vai pastāvīgas paaugstināšanās gadījumā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### 4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pacientiem, kuri saņēma lielākas katmaksomaba devas nekā ieteicams, attīstījās smagākas (3. pakāpes) nevēlamas blakusparādības.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01XC09

#### Darbības mehānisms

Katumaksomabs ir žurkas-peles hibrīda monoklonālā antiViela, kas veic trīs funkcijas un īpaši iedarbojas uz epitēlija šūnu adhēzijas molekulu (EpCAM) un CD3 antigēnu.

Vairumam karcinomu novēro EpCAM antigēna pastiprinātu ekspresiju (2. tabula). CD3 atrodas uz nobriedušām T šūnām un ietilpst T šūnu receptora sastāvā. Trešā funkcionālā piesaistes vieta katmaksomaba Fc rajonā nodrošina mijiedarbību ar imūnās sistēmas palīgšūnām, izmantojot Fcγ receptorus.

Katumaksomaba piesaistes īpašību dēļ audzēja šūnas, T šūnas un imūnās sistēmas palīgšūnas nonāk tuvu viena otrai. Tādējādi tiek ierosināta saskaņota imūnreakcija pret audzēja šūnām, kas ietver dažādus darbības mehānismus, piemēram, T šūnu aktivāciju, no antigēna atkarīgu šūnu nodrošinātu citotoksicitāti (ADCC), no komplementa atkarīgu citotoksicitāti (CDC) un fagocitozi. Tā rezultātā tiek iznīcinātas audzēja šūnas.

2. tabula. EpCAM ekspresija visbūtiskāko ascītu izraisīto vēža veidu gadījumā

Vēža veids	Literatūras dati		IP-CAT-AC-03 pētījuma retrospektīvie dati
	Audzēju īpatsvars ar EpCAM ekspresiju	EpCAM pozitīvo izsvīdumu īpatsvars	EpCAM pozitīvo izsvīdumu īpatsvars
Olnīcu	90-92	79-100	98
Kuņģa	96	75-100	100
Resnās zarnas	100	87-100	100
Aizkuņģa dziedzera	98	83-100	80
Krūts	45*-81	71-100	86
Endometrija	94	100	100

\*= lobulārs krūts dziedzera vēzis.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Katumaksomaba pretaudzēja iedarbība ir pierādīta *in vitro* un *in vivo*. *In vitro* katmaksomabs efektīvi iznīcināja jebkura audzēja šūnas - gan mērķa šūnas ar zemu EpCAM antigēna ekspresiju, gan mērķa šūnas ar augstu šī antigēna ekspresiju, neatkarīgi no primārā audzēja veida. Katmaksomaba pretaudzēja iedarbība *in vivo* tika apstiprināta imunoloģiski kompromitētas peles olnīcu karcinomas

modelī, kurā audzēja attīstību aizkavēja intraperitoneāla ārstēšana ar katumaksomabu un cilvēka perifēro asiņu mononukleārajām šūnām.

#### Klīniskā efektivitāte

Katumaksomaba efektivitāte tika demonstrēta divos III fāzes klīniskajos pētījumos. Šajos klīniskajos pētījumos tika iekļauti tikai baltās rases pacienti.

#### IP-REM-AC-01

Galvenajā, divu grupu, randomizētā, atklātā II/III fāzes klīniskā pētījumā 258 pacientiem ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu, ko izraisījušas EpCAM pozitīvas karcinomas; 170 no šiem pacientiem tika randomizēti, lai saņemtu katumaksomaba ārstēšanu. Šajā pētījumā tika salīdzināta paracentēzes un katumaksomaba terapija ar izolētu paracentēzes terapiju (kontrolē).

Katumaksomabs tika lietots pacientiem, kuriem nebija pieejama standarta terapija vai tās izmantošana vairs nebija iespējama, un kuriem vispārējā stāvokļa indekss pēc Karnovska bija vismaz 60.

Katumaksomabs tika ievadīts četru intraperitoneālu infūziju veidā, kuru deva pieauga – 10, 20, 50 un 150 mikrogrami, attiecīgi 0., 3., 7. un 10. dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Galvenajā pētījumā IP-REM-AC-01 98,1% pacientu hospitalizācija ilga vidēji 11 dienas.

Šajā pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez punkcijas; tas bija salikts mērķa kritērijs, kas definēts kā laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju vai nāvei, atkarībā no tā, kas iestājās pirmais. Mediānas un riska attiecības, kas attiecas uz dzīvildzi bez punkcijas un laiku līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju, attēlotas 3. tabulā. Aprēķini laikam līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju, kas iegūti, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, attēloti 1. attēlā.

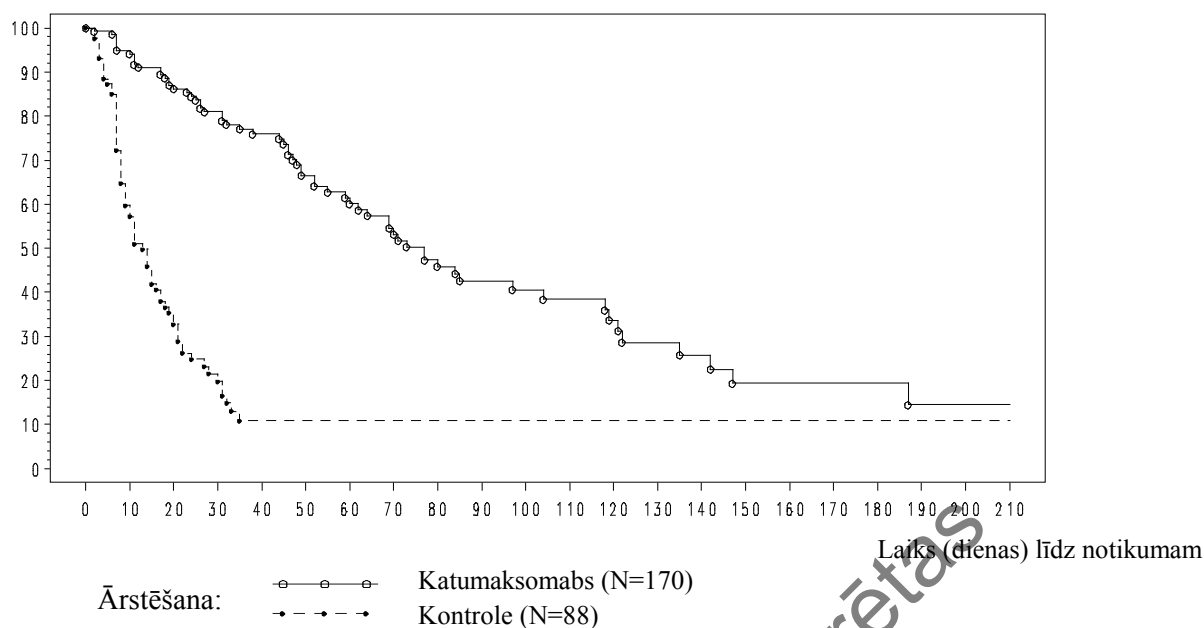
#### **3. tabula. IP-REM-AC-01 pētījuma efektivitātes rezultāti (dzīvildze bez punkcijas un laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju)**

Rādītājs	Paracentēze + katumaksomabs (N=170)	Paracentēze (kontrolē) (N=88)
<b>Dzīvildze bez punkcijas</b>		
Dzīvildzes bez punkcijas mediāna (dienas)	44	11
Mediānas 95% TI (dienas)	[31; 49]	[9; 16]
p vērtība (log-rank tests)	< 0,0001	
Riska attiecība (HR)	0,310	
Riska attiecības 95% TI	[0,228; 0,423]	
<b>Laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju</b>		
Vidējais laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju (dienas)	77	13
Mediānas 95% TI (dienas)	[62; 104]	[9; 17]
p vērtība (log-rank tests)	< 0,0001	
Riska attiecība (HR)	0,169	
Riska attiecības 95% TI	[0,114; 0,251]	



**1. attēls. IP-REM-AC-01 pētījuma aprēķini laikam līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju, kas iegūti, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi**

Aprēķinātā varbūtība, ka nebūs jāveic punkcija (%)



N: pacientu skaits ārstēšanas grupā.

Ļaundabīgu ascītu, ko izraisījušas EpCAM pozitīvas karcinomas, ārstēšanas efektivitāte, izmantojot paracentēzi un katumaksomabu, bija statistiski būtiski augstāka salīdzinājumā ar izolētu paracentēzi, novērtējot dzīvildzi bez punkcijas un laiku līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju.

Pēc pētījuma pabeigšanas pacientiem turpināja novērošanu līdz dzīves beigām, lai novērtētu kopējo dzīvildzi (4. tabula).

**4. tabula. Kopējā dzīvildze IP-REM-AC-01 pētījumā (novērošanas fāzē pēc pētījuma)**

	Paracentēze + katumaksomabs (N=170)	Paracentēze (kontrolē) (N=88)
Riska attiecība (HR)	0,798	
Riska attiecības 95% TI	[0,606; 1,051]	
6 mēnešu dzīvildze	27,5%	17,1%
1 gada dzīvildze	11,4%	2,6%
Kopējās dzīvildzes mediāna (dienas)	72	71
Mediānas 95% TI (dienas)	[61; 98]	[54; 89]
p vērtība (log-rank tests)	0,1064	

Kopumā 45 no 88 (51%) pacientiem kontroles grupā mainīja terapijas grupu, lai saņemtu aktīvu terapiju ar katumaksomabu.

**IP-CAT-AC-03**

Šajā apstiprinošajā, divu grupu, randomizētā, atklātā IIIb fāzes pētījumā, kurā piedalījās 219 epiteliālā vēža pacienti ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu un kuriem bija nepieciešama terapeitiska ascīta punkcija, tika pētīta katumaksomaba un 25 mg prednizolona premedikācija salīdzinājumā ar katumaksomaba monoterapiju. Abās grupās katumaksomabu lietoja četru intraperitoneālu infūziju veidā, ievadot konstantā ātrumā 3 stundu laikā 10, 20, 50 un 150 mikrogramus katumaksomaba attiecīgi 0., 3., 7. un 10. dienā. Pacientu populācija bija salīdzināma ar galvenā pētījuma populāciju. Lai novērtētu prednizolona premedikācijas ietekmi uz drošību un efektivitāti, pētījuma primārais drošības mērķa kritērijs bija „kopējais drošības novērtējuma punktu skaits” un primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija „dzīvildze bez punkcijas”.

Kopējā drošības novērtējuma punktu skaitā ietvēra novērtējumu par galveno zināmo blakusparādību - drudža, sliktas dūšas, vemšanas un sāpju vēderā - biežumu un smagumu abās pētījuma grupās. Premedikācija ar prednizolonu neizraisīja šo nevēlamo blakusparādību samazināšanos.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs, dzīvildze bez punkcijas, bija salikts mērķa kritērijs, kas definēts kā laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju vai līdz nāvei, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk (identiski kā galvenajā pētījumā).

**5. tabula. IP-CAT-AC-03 pētījuma efektivitātes rezultāti (dzīvildze bez punkcijas un laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju)**

Rādītājs	Katumaksomabs + prednizolons (N=111)	Katumaksomabs (N=108)	Kopējā populācija (N=219)
<b>Dzīvildze bez punkcijas</b>			
Dzīvildzes bez punkcijas mediāna (dienas)	30	37	35
Mediānas 95% TI (dienas)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p vērtība (log-rank tests)	0,402		
Riska attiecība (katumaksomabs, salīdzinot ar katumaksomabu + prednizolonu)	1,130		
Riska attiecības 95% TI	[0,845; 1,541]		
<b>Laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju</b>			
Vidējais laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju (dienas)	78	102	97
Mediānas 95% TI (dienas)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-vērtība (log-rank tests)	0,599		
Riska attiecība (katumaksomabs, salīdzinot ar katumaksomabu + prednizolonu)	0,901		
Riska attiecības 95% TI	[0,608; 1,335]		

Kā sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs tika novērtēta kopējā dzīvildze (6. tabula).

**6. tabula. Kopējā dzīvildze IP-CAT-AC-03 pētījuma pēdējās fāzē**

	Katumaksomabs + prednizolons (N=111)	Katumaksomabs (N=108)	Kopējā populācija (N=219)
Kopējā dzīvildzes mediāna (dienas)	124	86	103
Mediānas 95% TI (dienas)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-vērtība (log-rank tests)	0,186		
Riska attiecība (katumaksomabs, salīdzinot ar katumaksomabu + prednizolonu)	1,221		
Riska attiecības 95% TI	[0,907 ;1,645]		

#### Imunogenitāte

Žurkas-peles (žurkas un/vai peles) monoklonālās antivielas ierosina cilvēka antivielu (*HAMAs/HARAs*) veidošanos pret šīm monoklonālajām antivielām. Jaunākie dati par katumaksomabu, kas iegūti no galvenā pētījuma, parāda, ka pirms 4. infūzijas *HAMA* tika konstatētas tikai 5,6% pacientu (7/124 pacientiem). Vienu mēnesi pēc pēdējās katumaksomaba infūzijas 94% pacientu tika konstatētas *HAMAs* antivielas. Nav novērotas paaugstinātas jutības reakcijas.

Pacientiem, kuriem 8 dienas pēc katmaksomaba terapijas izveidojās *HAMAs* antivielas, tika konstatēts labāks klīniskais iznākums, izvērtējot dzīvildzi bez punkcijas, laiku līdz nākamajai punkcijai un kopējo dzīvildzi, salīdzinājumā ar *HAMA* negatīvajiem pacientiem.

Lietderības noteikšanas pētījumā, kurā vērtēja otro intraperitoneālās infūzijas ciklu, lietojot 10, 20, 50 un 150 mikrogramus katmaksomaba 8 pacientiem ar vēža izraisītu ļaundabīgu ascītu (IP-CAT-AC-04), antivielas pret zālēm (ADA) konstatēja visos skrīningā pieejamajos ascīta un plazmas paraugos. Šiem pacientiem antivielas pret zālēm saglabājās ārstēšanas fāzē un novērošanas periodā. Neskatoties uz iepriekšējiem ADA rādītājiem, visi pacienti saņēma visas 4 katmaksomaba infūzijas. Dzīvildzes bez punkcijas mediāna bija 47,5 dienas, vidējais laiks līdz pirmajai terapeitiskajai punkcijai bija 60,0 dienas un kopējās dzīvildzes mediāna bija 406,5 dienas. Visiem pacientiem novēroja simptomus, kas saistīti ar katmaksomaba darbības mehānismu un drošības profilu, kas pēc savas dabas bija salīdzināms ar pirmo intraperitoneālo ārstēšanas ciklu. Paaugstinātas jutības reakcijas nenovēroja.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

13 pacientiem ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu, ko izraisījusi EpCAM pozitīva karcinoma, tika pētīta katmaksomaba farmakokinētika četru 10, 20, 50 un 150 mikrogramu katmaksomaba intraperitoneālu infūziju laikā un pēc tām.

Iegūtie rādītāji subjektiem bija ļoti atšķirīgi. Vidējais ģeometriskais plazmas  $C_{max}$  bija aptuveni 0,5 ng/ml (diapazons no 0 līdz 2,3), un vidējais ģeometriskais plazmas *AUC* bija aptuveni 1,7 dienas\*ng/ml (diapazons no rādītājiem, kas zemāki par *LLOQ* (zemāka kvantitatīvā robeža), līdz 13,5). Vidējais ģeometriskais terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) bija aptuveni 2,5 dienas (diapazons no 0,7 līdz 17).

Katmaksomabu varēja konstatēt ascīta šķidrumā un plazmā. Vairumam pacientu koncentrācija palielinājās, pieaugot infūziju skaitam un devām. Plazmas koncentrācijai bija tieksme samazināties pēc maksimuma sasniegšanas pēc katras devas.

### Īpašas pacientu grupas

Nav veikti pētījumi.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ievadot katmaksomabu dzīvnieku modeļiem, netika novērotas patoloģiskas pazīmes vai zāļu izraisīta akūta toksicitāte, kā arī vietējas nepanesības pazīmes injekcijas/infūzijas vietā. Tomēr šie novērojumi jāvērtē kritiski, jo katmaksomaba iedarbība dažādām sugām ļoti atšķiras.

Nav veikti pētījumi par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts  
Citronskābes monohidrāts  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

#### *Pēc atšķaidīšanas*

Gatavs šķīdums infūzijām ir fizikāli un ķīmiski stabils 48 stundas, ja tiek uzglabāts 2 līdz 8°C temperatūrā, vai 24 stundas, ja tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs, un parasti laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un pārbaudītos aseptiskos apstākļos.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

0,1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē (I tipa silikonizēts stikls) ar virzuli-aizbāzni (bromobutīla gumija) un Luera noslēgšanas sistēmu (silikonizēts polipropilēns un polikarbonāts) ar gala vāciņu (stirolobutadiēna gumija) un kanulu; iepakojumā 1 gab.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

##### Atkritumu likvidēšana

Nav īpašu prasību.

##### Nepieciešamie materiāli un aprīkojums

Removab atšķaidīšanai un ievadīšanai drīkst izmantot tikai šādus piederumus, jo Removab sader tikai ar:

- 50 ml polipropilēna šļircēm;
- polietilēna perfūzijas caurulītēm, kuru iekšējais diametrs ir 1 mm un garums 150 cm;
- polikarbonāta infūzijas vārstiem Y veida savienojumiem;
- poliuretāna katetriem ar silikona pārklājumu vai bez tā.

Papildus nepieciešams turpmāk minētais:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām;
- dozējošs perfūzijas sūknis.

##### Norādījumi atšķaidīšanai pirms ievadīšanas

Removab jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot atbilstošu aseptikas tehniku.

Pilnšļirces ārējā virsma nav sterila.

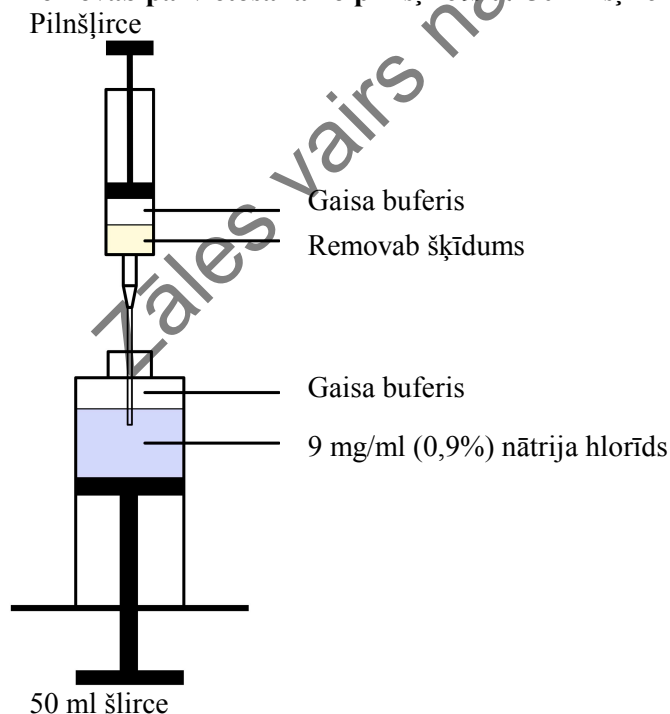
- Atkarībā no devas, izmantojot 50 ml šļirci, jāatvelk atbilstošs daudzums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (skatīt 7. tabulu).
- 50 ml šļircē jāieviek vismaz 3 ml papildu gaisa buferis.
- No Removab pilnšļirces jānoņem gala vāciņš, šļirces galam esot vērstam uz augšu.
- Removab pilnšļircei jāpievieno komplektā esošā kanula. Katrai šļircei ir jālieto jauna kanula.
- Pilnšļirces kanula jāievada 50 ml šļirces atverē tā, lai kanula atrastos 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (2. attēls).
- Viss šļirces saturs (Removab koncentrāts un gaisa buferis) jāinjicē no pilnšļirces tieši 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām.
- Lai nerastos piesārņojums un lai nodrošinātu, ka ir ievadīts pareizs tilpums, NEDRĪKST atvilkt atpakaļ virzuļa galu, lai izskalotu pilnšļirci.

- 50 ml šļircei jāuzliek vāciņš un uzmanīgi tā jāsakrata, lai sajauktu šķīdumu. No 50 ml šļirces jāizvada visi gaisa burbuļi.
- 50 ml šļircei, kas satur atšķaidītu Removab šķīdumu intraperitoneālām infūzijām, jāpielīmē Removab kartona kārbas iekšpusē piestiprinātā pašlīpošā uzlīme, uz kuras ir uzrakstīts šāds teksts: „Atšķaidīts Removab. Tikai intraperitoneālai lietošanai.”. Šis piesardzības pasākums paredzēts, lai nodrošinātu Removab infūzijas ievadīšanu, izmantojot tikai intraperitoneālo ievadīšanas veidu.
- 50 ml šļirce jāievieto infūzijas sūknī.

**7. tabula. Removab šķīduma sagatavošana intraperitoneālai infūzijai**

Infūzijas numurs/deva	Removab pilnšļirces/-u skaits		Kopējais Removab koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	Galīgais ievadīšanai paredzētais tilpums
	10 mikrogramu pilnšļirce	50 mikrogramu pilnšļirce			
1. infūzija 10 mikrogrami	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infūzija 20 mikrogrami	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infūzija 50 mikrogrami		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infūzija 150 mikrogrami		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**2. attēls. Removab pārvietošana no pilnšļirces uz 50 ml šļirci**



#### Lietošanas veids

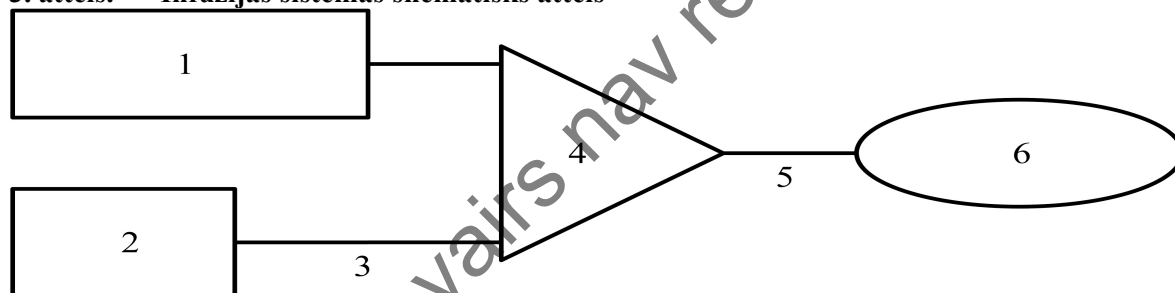
Katetru, kas paredzēts intraperitoneālai zāļu ievadīšanai, jāievada ārstam ar pieredzi intraperitoneālā zāļu ievadīšanā ultraskaņas kontrolē. Katetru izmanto ascīta drenāžai un atšķaidīta Removab un 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām ievadīšanai. Katetru ieteicams atstāt vēdera dobumā uz visu ārstēšanas laiku. To var izņemt nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas.

Pirms katras Removab ievadīšanas jādrenē ascīta šķidrums, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma vai mazinās simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, pirms katras Removab ievadīšanas, jāievada 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai vēdera dobumā palīdzētu izplatīties antivielai.

Removab jāievada intraperitoneāli infūzijas veidā vismaz 3 stundas, izmantojot infūzijas sūkņa sistēmu ar nemainīgu ievades ātrumu, kā aprakstīts turpmāk:

- dozējošajā sūknī jāievieto 50 ml šļirce ar atšķaidīto Removab šķīdumu infūzijām;
- jāuzpilda dozējošam sūknim pievienotā perfūzijas caurulīšu sistēma ar atšķaidītu Removab šķīdumu infūzijām. Jāizmanto perfūzijas caurulītes, kuru iekšējais diametrs ir 1 mm un garums - 150 cm;
- perfūzijas caurulīte jāpievieno Y veida savienojumam;
- katras Removab infūzijas laikā caur infūzijas vārstu/Y veida savienojumu katetra galvenajā perfūzijas caurulītē jāievada arī 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
- sūkņa ātrums jāpielāgo ievadamajam tilpumam un iepļānotajam infūzijas laikam;
- tiklīdz 50 ml šļirce ar atšķaidītu Removab šķīdumu infūzijām ir tukša, to līdz iepļānotā infūzijas laika beigām nomaina ar 50 ml šļirci, kas satur 20 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai neizmainītos apstākļos izskalotu zāles no galvenās perfūzijas caurulītes „mirušā” tilpuma (aptuveni 2 ml). Atlikušo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām var izliet;
- līdz nākamajai infūzijai katetrs ir jātur noslēgts;
- nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas jāveic pilnīga ascīta drenāža, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma. Pēc tam katetru var izņemt.

### 3. attēls. Infūzijas sistēmas shematiskais attēls



- 1 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda
- 2 Removab šķīdums i.p. infūzijai
- 3 Perfūzijas caurulīte (iekšējais diametrs 1 mm, garums 150 cm)
- 4 Infūzijas vārsts
- 5 Galvenā perfūzijas caurulīte
- 6 Katetrs

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/512/001

## 9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20. aprīlis 2009.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 18. decembris 2013.

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Removab 50 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnšļirce satur 50 mikrogramus katumaksomaba (catumaxomab)\* 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

\*žurkas-peles hibrīda monoklonālā antivielā IgG2, ko ražojusi žurkas-peles hibrīda-hibridomas šūnu līnija

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzids un bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Removab ir paredzēts ļaundabīga ascīta intraperitoneālai ārstēšanai pieaugušajiem ar EpCAM pozitīvām karcinomām, ja nav pieejama standarta terapija vai arī to vairs nav iespējams izmantot.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Removab ievadīšana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretaudzēju zāļu lietošanā.

#### Devas

Pirms intraperitoneālas infūzijas ieteicams veikt premedikāciju ar pretsāpju/pretdrudža/nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Removab ievadīšanas grafiku veido šādas četras intraperitoneālas infūzijas:

- |         |                           |
|---------|---------------------------|
| 1. deva | 10 mikrogrami 0. dienā;   |
| 2. deva | 20 mikrogrami 3. dienā;   |
| 3. deva | 50 mikrogrami 7. dienā;   |
| 4. deva | 150 mikrogrami 10. dienā. |

Removab jāievada intraperitoneālas infūzijas veidā ar nemainīgu ātrumu, un infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 3 stundām. Klīniskajos pētījumos tika pētīts 3 stundu un 6 stundu infūzijas laiks. Pirmajai no četrām devām var apsvērt infūzijas laiku 6 stundas atkarībā no pacienta veselības stāvokļa.

Starp infūziju dienām jābūt vismaz divu kalendāra dienu intervālam bez infūzijām. Intervālu starp infūziju dienām var pagarināt būtisku nevēlamu blakusparādību gadījumā. Kopējais ārstēšanas periods nedrīkst pārsniegt 20 dienas.

#### Uzraudzība

Pēc Removab infūzijas ieteicama atbilstoša pacienta uzraudzība. Galvenajā pētījumā pacienti pēc katras infūzijas tika uzraudzīti 24 stundas.



### Īpašas pacientu grupas

#### *Aknu funkcijas traucējumi*

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā vidēji smagi aknu funkcijas traucējumi un/vai metastāzes, kas aizņem vairāk nekā 70% aknu audu, un/vai vārtu vēnas tromboze/obstrukcija, nav pētīti. Removab izmantošana šādu pacientu ārstēšanai jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru funkcijas traucējumi*

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā viegli nieru funkcijas traucējumi, nav pētīti. Removab izmantošana šādu pacientu ārstēšanai jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Removab nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā apstiprinātās indikācijas gadījumā.

### Lietošanas veids

Removab drīkst ievadīt **tikai intraperitoneālas infūzijas** veidā.

Removab **nedrīkst** ievadīt intraperitoneāla *bolus* veidā vai jebkādā citā veidā.

Informāciju par izmantojamo perfūzijas sistēmu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Pirms Removab ievadīšanas koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Atšķaidīto Removab šķīdumu infūzijām ievada intraperitoneāli kā infūziju ar nemainīgu ievades ātrumu, izmantojot piemērotu sūkni.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret žurkas-peles (žurkas un/vai peles) olbaltumvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Removab **nedrīkst** ievadīt *bolus* veidā vai citā veidā, izņemot intraperitoneāli.

#### Simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos

Tā kā katmaksomabam saistoties ar imūnās sistēmas un audzēja šūnām, tiek ierosināta iekaisumu veicinošo un citotoksisko citokīnu atbrīvošanās, Removab ievadīšanas laikā un pēc tās ļoti bieži ziņots par tādu klīnisko simptomu attīstību, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos, piemēram, paaugstinātu temperatūru, sliktu dūšu, vemšanu un drebuļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Bieži novēro aizdusu un hipotensiju/hipertensiju. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar ļaundabīgu ascītu pirms Removab infūzijas parasti intravenozi tika nozīmēts 1 000 mg paracetamola, lai novērstu sāpes un temperatūras paaugstināšanos. Neskatoties uz premedikāciju, pacientiem attīstījās iepriekš aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kuru intensitāte atbilstoši ASV Nacionālā vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the US National Cancer Institute*) 3.0. versijai sasniedza pat 3. pakāpi. Ieteicams izmantot citu vai papildus standarta premedikāciju ar pretsāpju/pretdrudža/nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

Sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS), kas arī var bieži attīstīties katmaksomaba darbības mehānisma dēļ, parasti attīstās 24 stundu laikā pēc Removab infūzijas un izpaužas ar šādiem simptomiem: paaugstinātu temperatūru, tahikardiju, tahipnoju un leukocitozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu risku, vēlams izmantot standarta terapiju vai premedikāciju, piem., pretsāpju/pretdrudža/nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus.

### Sāpes vēderā

Bieži ziņots par sāpēm vēderā kā nevēlamu blakusparādību. Uzskata, ka šī pārejošā blakusparādība daļēji ir intraperitoneālās zāļu ievadīšanas sekas.

### Vispārējais stāvoklis un KMI

Pirms Removab terapijas uzsākšanas pacienta vispārējam stāvoklim jābūt stabilam, kas atbilst ķermeņa masas indeksam (KMI) > 17 (jānosaka pēc ascīta šķidruma drenāžas) un Karnovska (*Karnofsky*) indeksam > 60.

### Akūtas infekcijas

Ja pastāv faktori, kas ietekmē imūno sistēmu, īpaši akūta infekcija, Removab ievadīšana nav ieteicama.

### Ascīta drenāža

Atbilstoša medicīniska ascīta drenāža ir obligāts priekšnosacījums Removab terapijai, lai nodrošinātu stabilu asinsriti un nieru funkcijas. Tai jāietver vismaz ascīta drenāža, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma vai mazinās simptomi, un, ja nepieciešams, arī aizstājterapija ar kristaloīdiem un/vai koloīdiem.

### Pacienti ar hemodinamikas mazspēju, tūsku vai hipoproteinēmiju

Pirms katras Removab infūzijas jānovērtē asins tilpums, olbaltumvielu daudzums asinīs, asinsspiediens, pulss un nieru funkcija. **Pirms katras Removab infūzijas jānovērš hipovolēmija, hipoproteinēmija, hipotensija, asinsrites dekompensācija un akūti nieru funkcijas traucējumi.**

### Aknu funkcijas traucējumi vai vārtu vēnas tromboze/obstrukcija

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā vidēji smagi aknu funkcijas traucējumi un/vai metastāzes, kas aizņem vairāk nekā 70% aknu audu, un/vai vārtu vēnas tromboze/obstrukcija, nav pētīti. Removab izmantošanu šādu pacientu ārstēšanai vajadzētu apsvērt tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas.

### Nieru funkcijas traucējumi

Pacienti, kuriem ir smagāki nekā viegli nieru funkcijas traucējumi, nav pētīti. Removab izmantošanu šādu pacientu ārstēšanai vajadzētu apsvērt tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par katumaksomaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Removab grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai katumaksomabs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Removab, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Dati par katumaksomaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Removab maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuriem attīstās ar infūziju saistīti simptomi, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi mazinās.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošības profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības apkopotas no integrētas drošības analīzes, kurā iekļauti 12 klīniskie pētījumi. 728 pacienti saņēma katumaksomabu intraperitoneāli, 293 pacienti – 6 stundu infūzijas veidā un 435 pacienti – 3 stundu infūzijas veidā.

Removab vispārējam drošības profilam raksturīgi ar citokīnu atbrīvošanos saistīti simptomi un kuņģa-zarnu trakta reakcijas.

Ar citokīnu atbrīvošanos saistītās reakcijas: SIRS – iespējami dzīvībai bīstama tahikardijas, drudža un/vai aizdusas kombinācija var attīstīties 24 stundu laikā pēc katumaksomaba infūzijas un izzust, lietojot simptomātiskas terapiju. Citas ļoti bieži ziņotas ar citokīnu atbrīvošanos saistītās reakcijas ir, piemēram, drudzis, drebuļi, slikta dūša un vemšana, kas atbilst 1. un 2. smaguma pakāpei pēc CTCAE (ASV Nacionālais vēža institūts, 4.0 versija). Šie simptomi atspoguļo katumaksomaba darbības mehānismu un kopumā ir pilnībā atgriezeniski.

Kuņģa-zarnu trakta reakcijas, piemēram, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja, ir ļoti bieži sastopamas, un pārsvarā novēro reakcijas, kas atbilst 1. vai 2. pakāpei pēc CTCAE, bet ir novērotas arī smagākas reakcijas; tās labi reaģē uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu. Katumaksomaba drošības profils, salīdzinot 3 stundu un 6 stundu infūzijas laiku, kopumā bija līdzīgs attiecībā uz blakusparādību raksturojumu, biežumu un smagumu. Dažām blakusparādībām, tajā skaitā drebuļiem un hipotensijai (1./2. pakāpe), caurejai (visas pakāpes) un nogurumam (1./2. pakāpe), sastopamības biežums pieauga 3 stundu ievadīšanas grupā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma grupu dalījums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ).

#### 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma katumaksomaba terapiju

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
<i>Bieži</i>	Infekcija.
<i>Retāk</i>	<i>Erythema induratum*</i> , ar ierīci saistīta infekcija*.
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Anēmija*, limfopēnija, leikocitoze, neitrofilija.
<i>Retāk</i>	Trombocitopēnija*, koagulopātija*.
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Citokīnu atbrīvošanās sindroms*, paaugstināta jutība*.
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Samazināta apetīte*/anoreksija, dehidratācija*, hipokaliēmija, hipoalbuminēmija, hiponatriēmija*, hipokalciēmija*, hipoproteinēmija.
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Trauksme, bezmiegs.
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Galvassāpes, reibonis.
<i>Retāk</i>	Krampji*.
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	
<i>Bieži</i>	Vertigo.
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Tahikardija*, tajā skaitā sinusa tahikardija.
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	

<i>Bieži</i>	Hipotensija*, hipertensija*, pietvīkums.
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
<i>Bieži</i>	Aizdusa*, izsvīdums pleirā*, klepus.
<i>Retāk</i>	Plaušu embolija*, hipoksija*.
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
<i>Ļoti bieži</i>	Sāpes vēderā*, slikta dūša*, vemšana*, caureja*
<i>Bieži</i>	Aizcietējumi*, dispepsija, vēdera palielināšanās, subileuss*, meteorisms, kuņģa darbības traucējumi, ileuss*, gastroezofageālais reflukss, sausa mute.
<i>Retāk</i>	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana*, zarnu nosprostošanās*.
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Holangīts*, hiperbilirubinēmija.
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
<i>Bieži</i>	Izsitumi*, eritēma*, hiperhidroze, nieze.
<i>Retāk</i>	Ādas reakcija*, alerģisks dermatīts*.
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
<i>Bieži</i>	Muguras sāpes, mialģija, artralģija.
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
<i>Bieži</i>	Proteinūrija.
<i>Retāk</i>	Akūta nieru mazspēja*.
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
<i>Ļoti bieži</i>	Temperatūras paaugstināšanās*, nogurums*, drebuļi*.
<i>Bieži</i>	Sāpes, astēnija*, sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms*, tūska, tajā skaitā perifēra tūska*, vispārējā fiziskā veselības stāvokļa pasliktināšanās*, sāpes krūtīs, gripai līdzīgs stāvoklis, savārgums*, eritēma katetra vietā.
<i>Retāk</i>	Ekstravazācija*, iekaisums ievadīšanas vietā*.

\* ziņots arī kā par nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

pasvītrots: skatīt apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tiek izmantotas šādas ASV Nacionālā vēža institūta *CTCAE* (4.0 versija) kritēriju definīcijas:

1. pakāpe pēc *CTCAE* = vieglas, 2. pakāpe pēc *CTCAE* = vidēji smagas, 3. pakāpe pēc *CTCAE* = smagas, 4. pakāpe pēc *CTCAE* = dzīvībai bīstamas.

#### *Simptomi, kas saistīti ar citokīnu atbrīvošanos un kuriem ir lielāka smaguma pakāpe*

5,1% pacientu novēroja temperatūras paaugstināšanos, kas atbilda 3. smaguma pakāpei pēc *CTCAE*, tāda pati smaguma pakāpe tika novērota pacientiem ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (1,0%), drebuļiem (0,8%), sliktu dūšu (3,4%), vemšanu (4,4%), aizdusu (1,6%) un hipo-/hipertensiju (2,1% / 0,8%). Vienam pacientam (0,1%) tika ziņots par aizdusu un 3 pacientiem (0,4%) – par hipotensiju, kas atbilda 4. smaguma pakāpei pēc *CTCAE*. Sāpes un paaugstinātu temperatūru var mazināt vai pat novērst, lietojot premedikāciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS)*

3,8% pacientu 24 stundu laikā pēc katmaksomaba infūzijas novēroja SIRS simptomus. Trīs pacientiem (0,4%) novēroja 4. smaguma pakāpi pēc *CTCAE*. Blakusparādības izzuda pēc simptomātiskas terapijas.

#### *Sāpes vēderā*

43,7% pacientu ziņots par sāpēm vēderā kā nevēlamu blakusparādību, kas 8,2% pacientu atbilda 3. pakāpei, bet tās izzuda pēc simptomātiskas terapijas.

#### *Aknu enzīmi*

Pēc Removab ievadīšanas bieži novēroja pārejošu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Parasti laboratorijas rādītāju izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas, un rādītāji lielākoties atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas beigām.

Turpmākā diagnostika un terapija apsverama tikai klīniski nozīmīgas vai pastāvīgas paaugstināšanās gadījumā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### 4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pacientiem, kuri saņēma lielākas katmaksomaba devas nekā ieteicams, attīstījās smagākas (3. pakāpes) nevēlamas blakusparādības.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01XC09

#### Darbības mehānisms

Katumaksomabs ir žurkas-peles hibrīda monoklonālā antiViela, kas veic trīs funkcijas un īpaši iedarbojas uz epitēlija šūnu adhēzijas molekulu (EpCAM) un CD3 antigēnu.

Vairumam karcinomu novēro EpCAM antigēna pastiprinātu ekspresiju (2. tabula). CD3 atrodas uz nobriedušām T šūnām un ietilpst T šūnu receptora sastāvā. Trešā funkcionālā piesaistes vieta katmaksomaba Fc rajonā nodrošina mijiedarbību ar imūnās sistēmas palīgšūnām, izmantojot Fcγ receptorus.

Katumaksomaba piesaistes īpašību dēļ audzēja šūnas, T šūnas un imūnās sistēmas palīgšūnas nonāk tuvu viena otrai. Tādējādi tiek ierosināta saskaņota imūnreakcija pret audzēja šūnām, kas ietver dažādus darbības mehānismus, piemēram, T šūnu aktivāciju, no antigēna atkarīgu šūnu nodrošinātu citotoksicitāti (ADCC), no komplementa atkarīgu citotoksicitāti (CDC) un fagocitozi. Tā rezultātā tiek iznīcinātas audzēja šūnas.

2. tabula. EpCAM ekspresija visbūtiskāko ascītu izraisīto vēža veidu gadījumā

Vēža veids	Literatūras dati		IP-CAT-AC-03 pētījuma retrospektīvie dati
	Audzēju īpatsvars ar EpCAM ekspresiju	EpCAM pozitīvo izsvīdumu īpatsvars	EpCAM pozitīvo izsvīdumu īpatsvars
Olnīcu	90-92	79-100	98
Kuņģa	96	75-100	100
Resnās zarnas	100	87-100	100
Aizkuņģa dziedzera	98	83-100	80
Krūts	45*-81	71-100	86
Endometrija	94	100	100

\*= lobulārs krūts dziedzera vēzis.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Katumaksomaba pretaudzēja iedarbība ir pierādīta *in vitro* un *in vivo*. *In vitro* katmaksomabs efektīvi iznīcināja jebkura audzēja šūnas - gan mērķa šūnas ar zemu EpCAM antigēna ekspresiju, gan mērķa šūnas ar augstu šī antigēna ekspresiju, neatkarīgi no primārā audzēja veida. Katmaksomaba pretaudzēja iedarbība *in vivo* tika apstiprināta imunoloģiski kompromitētas peles olnīcu karcinomas

modelī, kurā audzēja attīstību aizkavēja intraperitoneāla ārstēšana ar katumaksomabu un cilvēka perifēro asiņu mononukleārajām šūnām.

#### Klīniskā efektivitāte

Katumaksomaba efektivitāte tika demonstrēta divos III fāzes klīniskajos pētījumos. Šajos klīniskajos pētījumos tika iekļauti tikai baltās rases pacienti.

#### IP-REM-AC-01

Galvenajā, divu grupu, randomizētā, atklātā II/III fāzes klīniskā pētījumā 258 pacientiem ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu, ko izraisījušas EpCAM pozitīvas karcinomas; 170 no šiem pacientiem tika randomizēti, lai saņemtu katumaksomaba ārstēšanu. Šajā pētījumā tika salīdzināta paracentēzes un katumaksomaba terapija ar izolētu paracentēzes terapiju (kontrolē).

Katumaksomabs tika lietots pacientiem, kuriem nebija pieejama standarta terapija vai tās izmantošana vairs nebija iespējama, un kuriem vispārējā stāvokļa indekss pēc Karnovska bija vismaz 60.

Katumaksomabs tika ievadīts četru intraperitoneālu infūziju veidā, kuru deva pieauga – 10, 20, 50 un 150 mikrogrami, attiecīgi 0., 3., 7. un 10. dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Galvenajā pētījumā IP-REM-AC-01 98,1% pacientu hospitalizācija ilga vidēji 11 dienas.

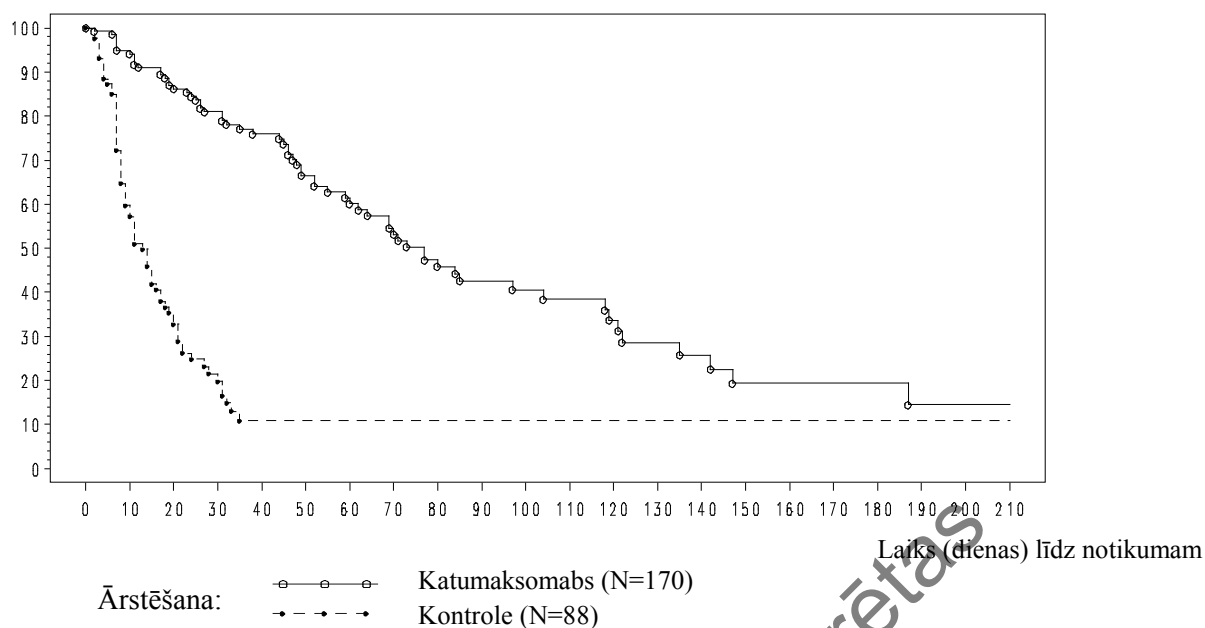
Šajā pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez punkcijas; tas bija salikts mērķa kritērijs, kas definēts kā laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju vai nāvei, atkarībā no tā, kas iestājās pirmais. Mediānas un riska attiecības, kas attiecas uz dzīvildzi bez punkcijas un laiku līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju, attēlotas 3. tabulā. Aprēķini laikam līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju, kas iegūti, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, attēloti 1. attēlā.

#### **3. tabula. IP-REM-AC-01 pētījuma efektivitātes rezultāti (dzīvildze bez punkcijas un laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju)**

Rādītājs	Paracentēze + katumaksomabs (N=170)	Paracentēze (kontrolē) (N=88)
<b>Dzīvildze bez punkcijas</b>		
Dzīvildzes bez punkcijas mediāna (dienas)	44	11
Mediānas 95% TI (dienas)	[31; 49]	[9; 16]
p vērtība (log-rank tests)	< 0,0001	
Riska attiecība (HR)	0,310	
Riska attiecības 95% TI	[0,228; 0,423]	
<b>Laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju</b>		
Vidējais laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju (dienas)	77	13
Mediānas 95% TI (dienas)	[62; 104]	[9; 17]
p vērtība (log-rank tests)	< 0,0001	
Riska attiecība (HR)	0,169	
Riska attiecības 95% TI	[0,114; 0,251]	

**1. attēls. IP-REM-AC-01 pētījuma aprēķini laikam līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju, kas iegūti, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi**

Aprēķinātā varbūtība, ka nebūs jāveic punkcija (%)



N: pacientu skaits ārstēšanas grupā.

Ļaundabīgu ascītu, ko izraisījušas EpCAM pozitīvas karcinomas, ārstēšanas efektivitāte, izmantojot paracentēzi un katumaksomabu, bija statistiski būtiski augstāka salīdzinājumā ar izolētu paracentēzi, novērtējot dzīvildzi bez punkcijas un laiku līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju.

Pēc pētījuma pabeigšanas pacientiem turpināja novērošanu līdz dzīves beigām, lai novērtētu kopējo dzīvildzi (4. tabula).

**4. tabula. Kopējā dzīvildze IP-REM-AC-01 pētījumā (novērošanas fāzē pēc pētījuma)**

	Paracentēze + katumaksomabs (N=170)	Paracentēze (kontrolē) (N=88)
Riska attiecība (HR)	0,798	
Riska attiecības 95% TI	[0,606; 1,051]	
6 mēnešu dzīvildze	27,5%	17,1%
1 gada dzīvildze	11,4%	2,6%
Kopējās dzīvildzes mediāna (dienas)	72	71
Mediānas 95% TI (dienas)	[61; 98]	[54; 89]
p vērtība (log-rank tests)	0,1064	

Kopumā 45 no 88 (51%) pacientiem kontrolē grupā mainīja terapijas grupu, lai saņemtu aktīvu terapiju ar katumaksomabu.

**IP-CAT-AC-03**

Šajā apstiprinošajā, divu grupu, randomizētā, atklātā IIIb fāzes pētījumā, kurā piedalījās 219 epiteliālā vēža pacienti ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu un kuriem bija nepieciešama terapeitiska ascīta punkcija, tika pētīta katumaksomaba un 25 mg prednizolona premedikācija salīdzinājumā ar katumaksomaba monoterapiju. Abās grupās katumaksomabu lietoja četru intraperitoneālu infūziju veidā, ievadot konstantā ātrumā 3 stundu laikā 10, 20, 50 un 150 mikrogramus katumaksomaba attiecīgi 0., 3., 7. un 10. dienā. Pacientu populācija bija salīdzināma ar galvenā pētījuma populāciju. Lai novērtētu prednizolona premedikācijas ietekmi uz drošību un efektivitāti, pētījuma primārais drošības mērķa kritērijs bija „kopējais drošības novērtējuma punktu skaits” un primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija „dzīvildze bez punkcijas”.

Kopējā drošības novērtējuma punktu skaitā ietvēra novērtējumu par galveno zināmo blakusparādību - drudža, sliktas dūšas, vemšanas un sāpju vēderā - biežumu un smagumu abās pētījuma grupās. Premedikācija ar prednizolonu neizraisīja šo nevēlamo blakusparādību samazināšanos.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs, dzīvildze bez punkcijas, bija salikts mērķa kritērijs, kas definēts kā laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju vai līdz nāvei, atkarībā no tā, kas notiek ātrāk (identiski kā galvenajā pētījumā).

**5. tabula. IP-CAT-AC-03 pētījuma efektivitātes rezultāti (dzīvildze bez punkcijas un laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju)**

Rādītājs	Katumaksomabs + prednizolons (N=111)	Katumaksomabs (N=108)	Kopējā populācija (N=219)
<b>Dzīvildze bez punkcijas</b>			
Dzīvildzes bez punkcijas mediāna (dienas)	30	37	35
Mediānas 95% TI (dienas)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p vērtība (log-rank tests)	0,402		
Riska attiecība (katumaksomabs, salīdzinot ar katumaksomabu + prednizolonu)	1,130		
Riska attiecības 95% TI	[0,845; 1,541]		
<b>Laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju</b>			
Vidējais laiks līdz pirmajai nepieciešamībai veikt terapeitisku ascīta punkciju (dienas)	78	102	97
Mediānas 95% TI (dienas)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-vērtība (log-rank tests)	0,599		
Riska attiecība (katumaksomabs, salīdzinot ar katumaksomabu + prednizolonu)	0,901		
Riska attiecības 95% TI	[0,608; 1,335]		

Kā sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs tika novērtēta kopējā dzīvildze (6. tabula).

**6. tabula. Kopējā dzīvildze IP-CAT-AC-03 pētījuma pēdējās fāzē**

	Katumaksomabs + prednizolons (N=111)	Katumaksomabs (N=108)	Kopējā populācija (N=219)
Kopējā dzīvildzes mediāna (dienas)	124	86	103
Mediānas 95% TI (dienas)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-vērtība (log-rank tests)	0,186		
Riska attiecība (katumaksomabs, salīdzinot ar katumaksomabu + prednizolonu)	1,221		
Riska attiecības 95% TI	[0,907 ;1,645]		

#### Imunogenitāte

Žurkas-peles (žurkas un/vai peles) monoklonālās antivielas ierosina cilvēka antivielu (HAMAs/HARAs) veidošanos pret šīm monoklonālajām antivielām. Jaunākie dati par katumaksomabu, kas iegūti no galvenā pētījuma, parāda, ka pirms 4. infūzijas HAMA tika konstatētas tikai 5,6% pacientu (7/124 pacientiem). Vienu mēnesi pēc pēdējās katumaksomaba infūzijas 94% pacientu tika konstatētas HAMAs antivielas. Nav novērotas paaugstinātas jutības reakcijas.



Pacientiem, kuriem 8 dienas pēc katmaksomaba terapijas izveidojās *HAMAs* antivielas, tika konstatēts labāks klīniskais iznākums, izvērtējot dzīvildzi bez punkcijas, laiku līdz nākamajai punkcijai un kopējo dzīvildzi, salīdzinājumā ar *HAMA* negatīvajiem pacientiem.

Lietderības noteikšanas pētījumā, kurā vērtēja otro intraperitoneālās infūzijas ciklu, lietojot 10, 20, 50 un 150 mikrogramus katmaksomaba 8 pacientiem ar vēža izraisītu ļaundabīgu ascītu (IP-CAT-AC-04), antivielas pret zālēm (ADA) konstatēja visos skrīningā pieejamajos ascīta un plazmas paraugos. Šiem pacientiem antivielas pret zālēm saglabājās ārstēšanas fāzē un novērošanas periodā. Neskatoties uz iepriekšējiem ADA rādītājiem, visi pacienti saņēma visas 4 katmaksomaba infūzijas. Dzīvildzes bez punkcijas mediāna bija 47,5 dienas, vidējais laiks līdz pirmajai terapeitiskajai punkcijai bija 60,0 dienas un kopējās dzīvildzes mediāna bija 406,5 dienas. Visiem pacientiem novēroja simptomus, kas saistīti ar katmaksomaba darbības mehānismu un drošības profilu, kas pēc savas dabas bija salīdzināms ar pirmo intraperitoneālo ārstēšanas ciklu. Paaugstinātas jutības reakcijas nenovēroja.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

13 pacientiem ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu, ko izraisījusi EpCAM pozitīva karcinoma, tika pētīta katmaksomaba farmakokinētika četru 10, 20, 50 un 150 mikrogramu katmaksomaba intraperitoneālu infūziju laikā un pēc tām.

Iegūtie rādītāji subjektiem bija ļoti atšķirīgi. Vidējais ģeometriskais plazmas  $C_{max}$  bija aptuveni 0,5 ng/ml (diapazons no 0 līdz 2,3), un vidējais ģeometriskais plazmas *AUC* bija aptuveni 1,7 dienas\*ng/ml (diapazons no rādītājiem, kas zemāki par *LLOQ* (zemāka kvantitatīvā robeža), līdz 13,5). Vidējais ģeometriskais terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) bija aptuveni 2,5 dienas (diapazons no 0,7 līdz 17).

Katmaksomabu varēja konstatēt ascīta šķidrumā un plazmā. Vairumam pacientu koncentrācija palielinājās, pieaugot infūziju skaitam un devām. Plazmas koncentrācijai bija tieksme samazināties pēc maksimuma sasniegšanas pēc katras devas.

### Īpašas pacientu grupas

Nav veikti pētījumi.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ievadot katmaksomabu dzīvnieku modeļiem, netika novērotas patoloģiskas pazīmes vai zāļu izraisīta akūta toksicitāte, kā arī vietējas nepanesības pazīmes injekcijas/infūzijas vietā. Tomēr šie novērojumi jāvērtē kritiski, jo katmaksomaba iedarbība dažādām sugām ļoti atšķiras.

Nav veikti pētījumi par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts  
Citronskābes monohidrāts  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

#### *Pēc atšķaidīšanas*

Gatavs šķīdums infūzijām ir fizikāli un ķīmiski stabils 48 stundas, ja tiek uzglabāts 2 līdz 8°C temperatūrā, vai 24 stundas, ja tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs, un parasti laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un pārbaudītos aseptiskos apstākļos.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

0,5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē (I tipa silikonizēts stikls) ar virzuli-aizbāzni (bromobutīla gumija) un Luera noslēgšanas sistēmu (silikonizēts polipropilēns un polikarbonāts) ar gala vāciņu (stirolobutadiēna gumija) un kanulu; iepakojumā 1 gab.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

##### Atkritumu likvidēšana

Nav īpašu prasību.

##### Nepieciešamie materiāli un aprīkojums

Removab atšķaidīšanai un ievadīšanai drīkst izmantot tikai šādus piederumus, jo Removab sader tikai ar:

- 50 ml polipropilēna šļircēm;
- polietilēna perfūzijas caurulītēm, kuru iekšējais diametrs ir 1 mm un garums 150 cm;
- polikarbonāta infūzijas vārstiem Y veida savienojumiem;
- poliuretāna katetriem ar silikona pārklājumu vai bez tā.

Papildus nepieciešams turpmāk minētais:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām;
- dozējošs perfūzijas sūknis.

##### Norādījumi atšķaidīšanai pirms ievadīšanas

Removab jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot atbilstošu aseptikas tehniku.

Pilnšļirces ārējā virsma nav sterila.

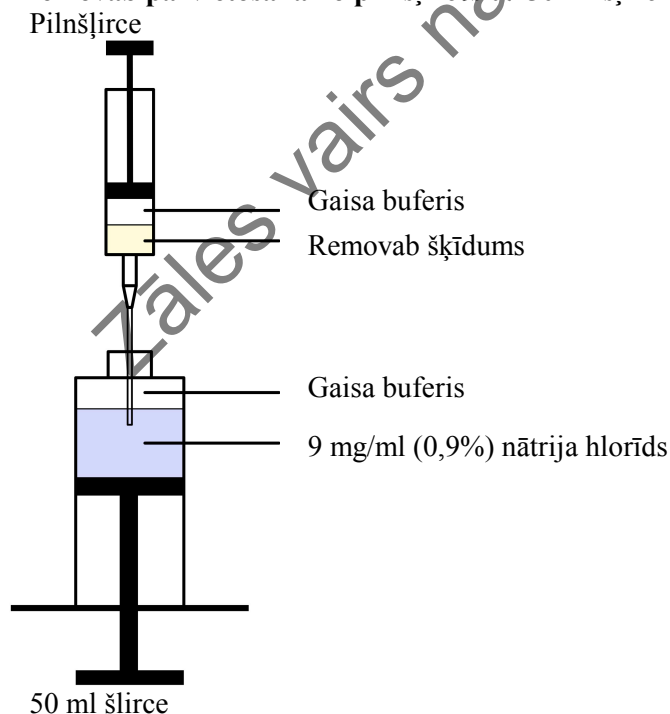
- Atkarībā no devas, izmantojot 50 ml šļirci, jāatvelk atbilstošs daudzums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (skatīt 7. tabulu).
- 50 ml šļircē jāieviek vismaz 3 ml papildu gaisa buferis.
- No Removab pilnšļirces jānoņem gala vāciņš, šļirces galam esot vērstam uz augšu.
- Removab pilnšļircei jāpievieno komplektā esošā kanula. Katrai šļircei ir jālieto jauna kanula.
- Pilnšļirces kanula jāievada 50 ml šļirces atverē tā, lai kanula atrastos 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām (2. attēls).
- Viss šļirces saturs (Removab koncentrāts un gaisa buferis) jāinjicē no pilnšļirces tieši 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām.
- Lai nerastos piesārņojums un lai nodrošinātu, ka ir ievadīts pareizs tilpums, NEDRĪKST atvilkt atpakaļ virzuļa galu, lai izskalotu pilnšļirci.

- 50 ml šļircei jāuzliek vāciņš un uzmanīgi tā jāsakrata, lai sajauktu šķīdumu. No 50 ml šļirces jāizvada visi gaisa burbuļi.
- 50 ml šļircei, kas satur atšķaidītu Removab šķīdumu intraperitoneālām infūzijām, jāpielīmē Removab kartona kārbas iekšpusē piestiprinātā pašlīpošā uzlīme, uz kuras ir uzrakstīts šāds teksts: „Atšķaidīts Removab. Tikai intraperitoneālai lietošanai.”. Šis piesardzības pasākums paredzēts, lai nodrošinātu Removab infūzijas ievadīšanu, izmantojot tikai intraperitoneālo ievadīšanas veidu.
- 50 ml šļirce jāievieto infūzijas sūknī.

**7. tabula. Removab šķīduma sagatavošana intraperitoneālai infūzijai**

Infūzijas numurs/deva	Removab pilnšļirces/-u skaits		Kopējais Removab koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpums	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	Galīgais ievadīšanai paredzētais tilpums
	10 mikrogramu pilnšļirce	50 mikrogramu pilnšļirce			
1. infūzija 10 mikrogrami	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infūzija 20 mikrogrami	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infūzija 50 mikrogrami		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infūzija 150 mikrogrami		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**2. attēls. Removab pārvietošana no pilnšļirces uz 50 ml šļirci**



#### Lietošanas veids

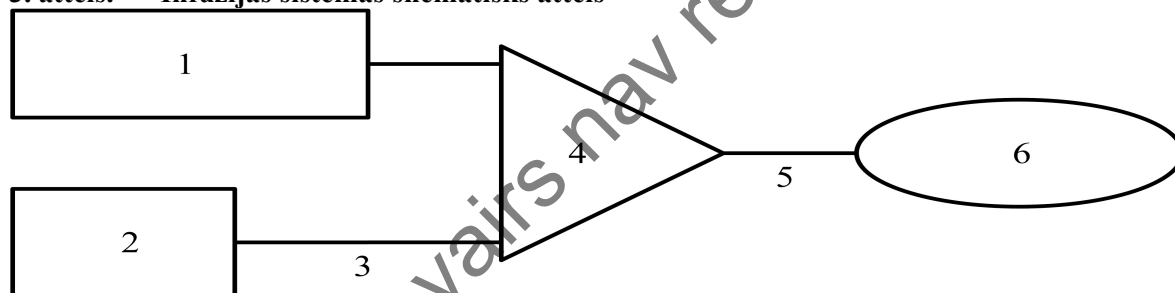
Katetru, kas paredzēts intraperitoneālai zāļu ievadīšanai, jāievada ārstam ar pieredzi intraperitoneālā zāļu ievadīšanā ultraskaņas kontrolē. Katetru izmanto ascīta drenāžai un atšķaidīta Removab un 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām ievadīšanai. Katetru ieteicams atstāt vēdera dobumā uz visu ārstēšanas laiku. To var izņemt nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas.

Pirms katras Removab ievadīšanas jādrenē ascīta šķidrums, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma vai mazinās simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, pirms katras Removab ievadīšanas, jāievada 500 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai vēdera dobumā palīdzētu izplatīties antivielai.

Removab jāievada intraperitoneāli infūzijas veidā vismaz 3 stundas, izmantojot infūzijas sūkņa sistēmu ar nemainīgu ievades ātrumu, kā aprakstīts turpmāk:

- dozējošajā sūknī jāievieto 50 ml šļirce ar atšķaidīto Removab šķīdumu infūzijām;
- jāuzpilda dozējošam sūknim pievienotā perfūzijas caurulīšu sistēma ar atšķaidītu Removab šķīdumu infūzijām. Jāizmanto perfūzijas caurulītes, kuru iekšējais diametrs ir 1 mm un garums - 150 cm;
- perfūzijas caurulīte jāpievieno Y veida savienojumam;
- katras Removab infūzijas laikā caur infūzijas vārstu/Y veida savienojumu katetra galvenajā perfūzijas caurulītē jāievada arī 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
- sūkņa ātrums jāpielāgo ievadamajam tilpumam un iepļānotajam infūzijas laikam;
- tiklīdz 50 ml šļirce ar atšķaidītu Removab šķīdumu infūzijām ir tukša, to līdz iepļānotā infūzijas laika beigām nomaina ar 50 ml šļirci, kas satur 20 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai neizmainītos apstākļos izskalotu zāles no galvenās perfūzijas caurulītes „mirušā” tilpuma (aptuveni 2 ml). Atlikušo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām var izliet;
- līdz nākamajai infūzijai katetrs ir jātur noslēgts;
- nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas jāveic pilnīga ascīta drenāža, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma. Pēc tam katetru var izņemt.

### 3. attēls. Infūzijas sistēmas shematiskais attēls



- 1 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda
- 2 Removab šķīdums i.p. infūzijai
- 3 Perfūzijas caurulīte (iekšējais diametrs 1 mm, garums 150 cm)
- 4 Infūzijas vārsts
- 5 Galvenā perfūzijas caurulīte
- 6 Katetrs

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/512/002

## 9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20. aprīlis 2009.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 18. decembris 2013.

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## II PIELIKUMS

- A. **BIOĻĪSKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)  
UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS  
IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I),  
KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VALIEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas



**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav registrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte: Removab 10 mikrogrami**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Removab 10 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Katumaksomabs (*catumaxomab*)

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 10 mikrogramus katumaksomaba 0,1 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.  
1 pilnšļirce.  
1 sterila kanula

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/512/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteris: Removab 10 mikrogrami**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Removab 10 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Katumaxomabs (*catumaxomab*)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Neovii Biotech GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1 pilnšīrce.

Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**

**Pilnšļirce: Removab 10 mikrogrami**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Removab 10 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Katumaksomabs (*catumaxomab*)  
Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,1 ml

**6. CITA**

Neovii Biotech GmbH

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte: Removab 50 mikrogrami**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Removab 50 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Katumaksomabs (*catumaxomab*)

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena pilnšļirce satur 50 mikrogramus katumaksomaba 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.  
1 pilnšļirce.  
1 sterila kanula

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/512/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteris: Removab 50 mikrogrami**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Removab 50 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Katumaxomabs (*catumaxomab*)

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Neovii Biotech GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1 pilnšīrce.

Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Zāles vairs nav reģistrētas



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**

**Pilnšļirce: Removab 50 mikrogrami**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Removab 50 mikrogrami koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Katumaksomabs (*catumaxomab*)  
Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml

**6. CITA**

Neovii Biotech GmbH

**BRĪDINĀJUMA TEKSTS PAŠLĪPOŠAI UZLĪMEI, KAS JĀPIELĪMĒ 50 ml ŠĻIRCEI, KAS SATUR ATŠĶAIDĪTU REMOVAB ŠĶĪDUMU INFŪZIJĀM**

**(ārējās kartona kārbas daļa)**

Atšķaidīts Removab.

Tikai intraperitoneālai lietošanai.

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Removab 10 mikrogrami koncentrāts infūziju šķidruma pagatavošanai Katmaksomabs (*catumaxomab*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Removab un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Removab lietošanas
3. Kā lietot Removab
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Removab
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Removab un kādam nolūkam tās lieto

Removab satur aktīvo vielu katmaksomabu – monoklonālo antivielu. Tā atpazīst olbaltumvielu uz vēža šūnu virsmas un mobilizē imūnās sistēmas šūnas to iznīcināšanai.

Removab lieto, lai ārstētu ļaundabīgu ascītu, ja nav pieejama standarta terapija vai arī tās izmantošana vairs nav lietderīga. Ļaundabīgs ascīts ir šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā (peritoneja dobumā), ko izraisa noteikti vēža veidi.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Removab lietošanas

##### Nelietojiet Removab šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret katmaksomabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret žurkas-peles (no žurkas un/vai peles) olbaltumvielām.

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Removab lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Svarīgi ir izstāstīt ārstam, ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem:

- lieks šķidrums vēdera dobumā,
- vēsas rokas un pēdas, reibonis, apgrūtināta urinēšana, paātrināta sirdsdarbība un vājums (maza asins tilpuma simptomi),
- ķermeņa masas pieaugums, vājums, elpas trūkums un šķidruma aizture (maza olbaltumvielu daudzuma asinīs simptomi),
- reibonis un ģībšana (zema asinsspiediena simptomi),
- sirdsdarbības un asins cirkulācijas traucējumi,
- aknu vai nieru darbības traucējumi,
- infekcija.

Pirms sākt lietot Removab, ārsts pārbaudīs Jūsu:

- ķermeņa masas indeksu (KMI), kas ir atkarīgs no Jūsu auguma garuma un ķermeņa masas,
- Karnovska indeksu, ar kura palīdzību novērtē Jūsu vispārējo stāvokli.

Lai Jūs varētu lietot šīs zāles, KMI jābūt lielākam par 17 (pēc ascīta šķidrums drenāžas), bet Karnovska indeksam – lielākam par 60.

Ar infūziju saistītās blakusparādības un sāpes vēderā novēro ļoti bieži (skatīt 4. punktu). Jūs saņemsiet citas zāles, lai mazinātu drudzi, sāpes un iekaisumu, ko izraisa Removab (skatīt 3. punktu).

### **Bērni un pusaudži**

Removab nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Removab**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot Removab, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Jums ievadīšanas laikā vai pēc tās parādās tādas blakusparādības kā reibonis vai drebuļi, Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr tie neizzūd.

## **3. Kā lietot Removab**

Removab Jums ievadīs ārsta, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, uzraudzībā. Pēc Removab infūzijas Jūs novēros, atbilstoši ārsta norādījumiem.

Pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā Jums tiks nozīmētas citas zāles, lai samazinātu paaugstināto temperatūru, sāpes un iekaisumu, ko izraisa Removab.

Removab ievada 4 intraperitoneālu infūziju veidā, palielinot devu (10, 20, 50 un 150 mikrogrami), starp infūzijām ir vismaz 2 kalendāra dienas bez infūzijām (piemēram, Jūs saņemsiet infūzijas 0., 3., 7. un 10. dienā). Infūzija jāievada ar nemainīgu ātrumu vismaz 3 stundu laikā. Kopējais ārstēšanas periods nedrīkst pārsniegt 20 dienas.

Visu ārstēšanas laiku līdz dienai pēc pēdējās infūzijas Jūsu vēdera dobumā (intraperitoneāli) tiks ievietots katetrs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Biežākās nopietnās Removab blakusparādības ir ar infūziju saistītās nevēlamās reakcijas un gastrointestinālās (kuņģa-zarnu trakta) blakusparādības.

### Ar infūziju saistītās blakusparādības

Removab infūzijas laikā un pēc tās vairāk nekā 1 no 10 pacientiem (ļoti bieži) ir iespējama ar infūziju saistītu blakusparādību rašanās. Visbiežākās ar infūziju saistītās blakusparādības, kas lielākoties ir viegli vai mēreni izteiktas, ir drudzis, drebuļi, slikta dūša un vemšana.

**Ja rodas šādi simptomi, lūdzu, paziņojiet par tiem ārstam, cik ātri vien iespējams.** Ārsts var apsvērt Removab infūzijas ātruma samazināšanu vai nozīmēt papildu ārstēšanu šo simptomu mazināšanai.

Līdz pat 4 no 100 pacientiem var rasties noteiktu simptomu komplekss, ieskaitot ļoti ātru sirdsdarbību, drudzis un elpas trūkumu. Šie simptomi galvenokārt rodas 24 stundu laikā pēc Removab infūzijas, un tie var kļūt dzīvībai bīstami, bet parasti tos var sekmīgi ārstēt ar papildu zālēm.

**Ja rodas šādi simptomi, nekavējoties paziņojiet to savam ārstam,** jo šādu blakusparādību gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība un ārstēšana.

#### Ar kuņģa-zarnu traktu saistītas blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, piemēram, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja rodas vairāk nekā 1 no 10 pacientiem (ļoti bieži), bet lielākoties tās ir viegli vai mēreni izteiktas un labi reaģē uz papildu ārstēšanu.

**Ja rodas šādi simptomi, lūdz, paziņojiet par tiem ārstam, cik ātri vien iespējams.** Ārsts var apsvērt Removab infūzijas ātruma samazināšanu vai nozīmēt papildu ārstēšanu šo simptomu mazināšanai.

#### **Citas nopietnas blakusparādības**

Ļoti biežas nopietnas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- nogurums.

Biežas nopietnas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):

- ēstgribas trūkums,
- dehidratācija,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- samazināts kalcija un nātrija līmenis asinīs,
- ļoti ātra sirdsdarbība,
- augsts vai zems asinsspiediens,
- sāpes vēderā, ko pavada apgrūtināta vai nosprostota vēdera izeja, aizcietējumi,
- elpas trūkums,
- šķidrums uzkrāšanās ap plaušām, kas izraisa sāpes krūtīs un elpas trūkumu,
- žultsvadu iekaisums,
- ādas apsārtums, izsitumi,
- ļoti ātra sirdsdarbība, drudzis, elpas trūkums, ģiboņa sajūta vai apreibuma sajūta galvā,
- reakciju komplekss, ko izraisa iekaisuma mediatoru izdalīšanās,
- vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās, slikta vispārējā pašsajūta un nespēka sajūta,
- šķidrums aizture,
- paaugstināta jutība.

Retākas nopietnas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):

- veidojumi zem ādas uz kāju mugurējās virsmas, kas var pārvērsties par brūcēm un atstāt rētas,
- iekaisums un sāpes vai karstuma un dedzināšanas sajūta ap katetru,
- samazināts trombocītu skaits asinīs, asins recēšanas traucējumi,
- kuņģa vai zarnas asiņošana, kas izpaužas kā asins vemšana vai sarkanās vai melnas fēces,
- ādas reakcija, smaga alerģiska ādas reakcija (dermatīts),
- krampju lēkmes,
- plaušu problēmas, tostarp tromba izveidošanās plaušās,
- zems skābekļa līmenis asinīs,
- smagi nieru darbības traucējumi,
- ekstravazācija (nejauša ievadīto zāļu noplūde no intraperitoneālas katetra sistēmas apkārtējos audos).

**Ja šādi simptomi rodas, lūdz, informējiet savu ārstu, cik drīz vien iespējams.** Lai novērstu dažas no šīm blakusparādībām, ir nepieciešama medicīniska ārstēšana.

#### **Citas blakusparādības**

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):

- sāpes,

- samazināts vai paaugstināts balto asins šūnu skaits,
- samazināts kālija līmenis asinīs,
- samazināts olbaltumvielu līmenis asinīs,
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs,
- sajūta, ka griežaties,
- gremošanas traucējumi, kuņģa darbības traucējumi, dedzināšana pakrūtē, piepūsta vēdera sajūta, gāzu izdalīšanās, sausa mute,
- gripai līdzīgi simptomi,
- reibonis vai galvassāpes,
- sāpes krūtīs,
- pastiprināta svīšana,
- infekcijas,
- paaugstināts olbaltumvielu daudzums urīnā,
- sāpes mugurā, sāpes muskuļos un locītavās,
- trauksmes sajūta un grūtības aizmigt,
- niezoši izsitumi vai nātrene,
- ādas apsārtums ap katetru,
- pietvīkums,
- klepus.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Removab**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Gatavais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Removab satur**

- Aktīvā viela ir katumaksomabs (10 mikrogrami 0,1 ml, kas atbilst 0,1 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs citrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

#### **Removab ārējais izskats un iepakojums**

Removab tiek piegādāts kā dzidrs un bezkrāsains koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē ar kanulu. Iepakojumā 1 gab.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Informāciju par Removab atšķaidīšanu un ievadīšanu, lūdzu, skatīt zāļu apraksta (ZA) 6.6. apakšpunktā, kas pievienots attiecīgi katram Removab 10 mikrogrami un Removab 50 mikrogrami iepakojumam.

Zāles vairs nav reģistrētas



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Removab 50 mikrogrami koncentrāts infūziju šķiduma pagatavošanai Katmaksomabs (*catumaxomab*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Removab un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Removab lietošanas
3. Kā lietot Removab
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Removab
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Removab un kādam nolūkam tās lieto

Removab satur aktīvo vielu katmaksomabu – monoklonālo antivielu. Tā atpazīst olbaltumvielu uz vēža šūnu virsmas un mobilizē imūnās sistēmas šūnas to iznīcināšanai.

Removab lieto, lai ārstētu ļaundabīgu ascītu, ja nav pieejama standarta terapija vai arī tās izmantošana vairs nav lietderīga. Ļaundabīgs ascīts ir šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā (peritoneja dobumā), ko izraisa noteikti vēža veidi.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Removab lietošanas

##### Nelietojiet Removab šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret katmaksomabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret žurkas-peles (no žurkas un/vai peles) olbaltumvielām.

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Removab lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Svarīgi ir izstāstīt ārstam, ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem:

- lieks šķidrums vēdera dobumā,
- vēsas rokas un pēdas, reibonis, apgrūtināta urinēšana, paātrināta sirdsdarbība un vājums (maza asins tilpuma simptomi),
- ķermeņa masas pieaugums, vājums, elpas trūkums un šķidruma aizture (maza olbaltumvielu daudzuma asinīs simptomi),
- reibonis un ģībšana (zema asinsspiediena simptomi),
- sirdsdarbības un asins cirkulācijas traucējumi,
- aknu vai nieru darbības traucējumi,
- infekcija.

Pirms sākt lietot Removab, ārsts pārbaudīs Jūsu:

- ķermeņa masas indeksu (KMI), kas ir atkarīgs no Jūsu auguma garuma un ķermeņa masas,
- Karnovska indeksu, ar kura palīdzību novērtē Jūsu vispārējo stāvokli.

Lai Jūs varētu lietot šīs zāles, KMI jābūt lielākam par 17 (pēc ascīta šķidruma drenāžas), bet Karnovska indeksam – lielākam par 60.

Ar infūziju saistītās blakusparādības un sāpes vēderā novēro ļoti bieži (skatīt 4. punktu). Jūs saņemsiet citas zāles, lai mazinātu drudzi, sāpes un iekaisumu, ko izraisa Removab (skatīt 3. punktu).

### **Bērni un pusaudži**

Removab nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Removab**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot Removab, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja Jums ievadīšanas laikā vai pēc tās parādās tādas blakusparādības kā reibonis vai drebuļi, Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr tie neizzūd.

## **3. Kā lietot Removab**

Removab Jums ievadīs ārsta, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, uzraudzībā. Pēc Removab infūzijas Jūs novēros, atbilstoši ārsta norādījumiem.

Pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā Jums tiks nozīmētas citas zāles, lai samazinātu paaugstināto temperatūru, sāpes un iekaisumu, ko izraisa Removab.

Removab ievada 4 intraperitoneālu infūziju veidā, palielinot devu (10, 20, 50 un 150 mikrogrami), starp infūzijām ir vismaz 2 kalendāra dienas bez infūzijām (piemēram, Jūs saņemsiet infūzijas 0., 3., 7. un 10. dienā). Infūzija jāievada ar nemainīgu ātrumu vismaz 3 stundu laikā. Kopējais ārstēšanas periods nedrīkst pārsniegt 20 dienas.

Visu ārstēšanas laiku līdz dienai pēc pēdējās infūzijas Jūsu vēdera dobumā (intraperitoneāli) tiks ievietots katetrs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Biežākās nopietnās Removab blakusparādības ir ar infūziju saistītās nevēlamās reakcijas un gastrointestinālās (kuņģa-zarnu trakta) blakusparādības.

### **Ar infūziju saistītās blakusparādības**

Removab infūzijas laikā un pēc tās vairāk nekā 1 no 10 pacientiem (ļoti bieži) ir iespējama ar infūziju saistītu blakusparādību rašanās. Visbiežākās ar infūziju saistītās blakusparādības, kas lielākoties ir viegli vai mēreni izteiktas, ir drudzis, drebuļi, slikta dūša un vemšana.

**Ja rodas šādi simptomi, lūdzu, paziņojiet par tiem ārstam, cik ātri vien iespējams.** Ārsts var apsvērt Removab infūzijas ātruma samazināšanu vai nozīmēt papildu ārstēšanu šo simptomu mazināšanai.

Līdz pat 4 no 100 pacientiem var rasties noteiktu simptomu komplekss, ieskaitot ļoti ātru sirdsdarbību, drudzis un elpas trūkumu. Šie simptomi galvenokārt rodas 24 stundu laikā pēc Removab infūzijas, un tie var kļūt dzīvībai bīstami, bet parasti tos var sekmīgi ārstēt ar papildu zālēm.

**Ja rodas šādi simptomi, nekavējoties paziņojiet to savam ārstam,** jo šādu blakusparādību gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība un ārstēšana.

#### Ar kuņģa-zarnu traktu saistītas blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, piemēram, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja rodas vairāk nekā 1 no 10 pacientiem (ļoti bieži), bet lielākoties tās ir viegli vai mēreni izteiktas un labi reaģē uz papildu ārstēšanu.

**Ja rodas šādi simptomi, lūdz, paziņojiet par tiem ārstam, cik ātri vien iespējams.** Ārsts var apsvērt Removab infūzijas ātruma samazināšanu vai nozīmēt papildu ārstēšanu šo simptomu mazināšanai.

#### **Citas nopietnas blakusparādības**

Ļoti biežas nopietnas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- nogurums.

Biežas nopietnas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):

- ēstgribas trūkums,
- dehidratācija,
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- samazināts kalcija un nātrija līmenis asinīs,
- ļoti ātra sirdsdarbība,
- augsts vai zems asinsspiediens,
- sāpes vēderā, ko pavada apgrūtināta vai nosprostota vēdera izeja, aizcietējumi,
- elpas trūkums,
- šķidrums uzkrāšanās ap plaušām, kas izraisa sāpes krūtīs un elpas trūkumu,
- žultsvadu iekaisums,
- ādas apsārtums, izsitumi,
- ļoti ātra sirdsdarbība, drudzis, elpas trūkums, ģiboņa sajūta vai apreibuma sajūta galvā,
- reakciju komplekss, ko izraisa iekaisuma mediatoru izdalīšanās,
- vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās, slikta vispārējā pašsajūta un nespēka sajūta,
- šķidrums aizture,
- paaugstināta jutība.

Retākas nopietnas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):

- veidojumi zem ādas uz kāju mugurējās virsmas, kas var pārvērsties par brūcēm un atstāt rētas,
- iekaisums un sāpes vai karstuma un dedzināšanas sajūta ap katetru,
- samazināts trombocītu skaits asinīs, asins recēšanas traucējumi,
- kuņģa vai zarnas asiņošana, kas izpaužas kā asins vemšana vai sarkanās vai melnas fēces,
- ādas reakcija, smaga alerģiska ādas reakcija (dermatīts),
- krampju lēkmes,
- plaušu problēmas, tostarp tromba izveidošanās plaušās,
- zems skābekļa līmenis asinīs,
- smagi nieru darbības traucējumi,
- ekstravazācija (nejauša ievadīto zāļu noplūde no intraperitoneālas katetra sistēmas apkārtējos audos).

**Ja šādi simptomi rodas, lūdz, informējiet savu ārstu, cik drīz vien iespējams.** Lai novērstu dažas no šīm blakusparādībām, ir nepieciešama medicīniska ārstēšana.

#### **Citas blakusparādības**

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):

- sāpes,

- samazināts vai paaugstināts balto asins šūnu skaits,
- samazināts kālija līmenis asinīs,
- samazināts olbaltumvielu līmenis asinīs,
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs,
- sajūta, ka griežaties,
- gremošanas traucējumi, kuņģa darbības traucējumi, dedzināšana pakrūtē, piepūsta vēdera sajūta, gāzu izdalīšanās, sausa mute,
- gripai līdzīgi simptomi,
- reibonis vai galvassāpes,
- sāpes krūtīs,
- pastiprināta svīšana,
- infekcijas,
- paaugstināts olbaltumvielu daudzums urīnā,
- sāpes mugurā, sāpes muskuļos un locītavās,
- trauksmes sajūta un grūtības aizmigt,
- niezoši izsitumi vai nātrene,
- ādas apsārtums ap katetru,
- pietvīkums,
- klepus.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Removab**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc Der. līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, sargāt no gaismas.

Gatavais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Removab satur**

- Aktīvā viela ir katumaksomabs (50 mikrogrami 0,5 ml, kas atbilst 0,1 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs citrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

### **Removab ārējais izskats un iepakojums**

Removab tiek piegādāts kā dzidrs un bezkrāsains koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē ar kanulu. Iepakojumā 1 gab.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Informāciju par Removab atšķaidīšanu un ievadīšanu, lūdzu, skatīt zāļu apraksta (ZA) 6.6. apakšpunktā, kas pievienots attiecīgi katram Removab 10 mikrogrami un Removab 50 mikrogrami iepakojumam.

Zāles vairs nav reģistrētas

**IV PIELIKUMS**

**PAMATOJUMS VIENAI PAPILDU PĀRREĢISTRĀCIJAI**

Zāles vairs nav reģistrētas

- **Pamatojums vienai papildu pārreģistrācijai**

Pamatojoties uz datiem, kas kļuvuši pieejami kopš pirmās reģistrācijas, *CHMP* uzskata, ka Removab ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, taču tā drošuma profils ir rūpīgi jāuzrauga šādu iemeslu dēļ:

- nepilnīgas zināšanas par retu nelabvēlīgu iedarbību, jo drošības datubāze joprojām ir ļoti ierobežota nelielā pacientu skaita, kuri ārstēti ar Removab, dēļ.

Tādēļ, pamatojoties uz Removab drošuma profilu, kas paredz ikgadēju PADZ iesniegšanu, *CHMP* secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam 5 gadu laikā ir jāiesniedz viens papildu pārreģistrācijas pieteikums.

Zāles vairs nav reģistrētas