

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Removab 10 mikrogrammi konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Siringa mimlija għal-lest fiha 10 mikrogrammi ta' catumaxomab* f' soluzzjoni ta' 0.1 ml li tikkorrispondi għal 0.1 mg/ml.

*antikorp monoklonali IgG2 ta' ibridu tal-firien-ġrieden magħmul f'razza ta' ċelluli ibridi-ibridoma tal-firien-ġrieden

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Removab hu indikat għall-kura ġol-peritonew ta' axċite malinna f' adulti b'karċinomi pozittivi għal EpCAM fejn terapija standard ma tkunx disponibbli jew ma tkunx iktar possibbli.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Removab għandu jingħata taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali anti-neoplastiċi.

Pożoloġija

Qabel l-infużjoni ġol-peritonew, premedikazzjoni bi prodotti mediċinali

analġesiċi/antipiretiċi/antiflogistiċi non-steroidi hi rakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

L-iskeda tad-dożaġġ ta' Removab tinkludi l-erba' infużjonijiet ġol-peritonew li ġejjin:

1 ^{el} doża	10 mikrogrammi f'jum 0
2 ⁿⁱ doża	20 mikrogramma f'jum 3
3 ^{et} doża	50 mikrogramma f'jum 7
4 ^{ba'} doża	150 mikrogramma f'jum 10

Removab irid jingħata bhala infużjoni intraperitoneali b' rata kostanti b'hin tal-infużjoni ta' mill-inqas 3 sigħat. Fi studji kliniċi, hinijiet tal-infużjoni ta' 3 sigħat u 6 sigħat ġew investigati. Għall-ewwel mill-erba' dozi, hin ta' infużjoni ta' 6 sigħat jista' jiġi kkunsidrat, skont il-kindizzjoni tas-saħħa tal-pazjent.

Intervall ta' mill-inqas jumejn mingħajr infużjoni jrid jgħaddi bejn il-ġranet tal-infużjonijiet.

L-intervall bejn il-jiem tal-infużjoni jista' jittawwal f'każ ta' reazzjonijiet avversi rilevanti. Il-perjodu totali tal-kura m'għandux jaqbeż l-20 jum.

Monitoraġġ

Monitoraġġ adegwat tal-pazjent wara t-tmiem tal-infużjoni b'Removab hu rakkomandat. Fl-istudju importanti hafna, il-pazjenti kienu mmonitorjati għal 24 siegħa wara kull infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Pazjenti b' indeboliment epatiku ta' severità oghla minn moderata u/jew b' iktar minn 70% tal-fwied li jkun metastasizzat u/jew bi trombozi/ostruzzjoni tal-vina portali, ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b' Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Pazjenti b' indeboliment renali ta' severità oghla minn ħafifa ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b' Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Removab fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni mogħtija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Removab irid jingħata bħala **infużjoni ġol-peritonew biss**.

Removab **m'għandux jingħata** permezz ta' bolus ġol-peritonew jew minn xi rotta oħra tal-ġhoti. Għal informazzjoni dwar is-sistema tal-perfużjoni li għandha tintuża, ara sezzjoni 4.4.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tamministra l-prodott mediċinali

Qabel l-ġhoti, Removab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jkun dilwit f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride. Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita ta' Removab tingħata ġol-peritonew bħala infużjoni b' rata kostanti billi tuża sistema ta' pompa adegwata.

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal murine (proteini tal-firien u tal-ġrieden).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Removab **m'għandux jingħata** bħala bolus jew minn xi post ieħor ħlief minn ġol-peritonew.

Sintomi relatati mal-ħruġ ta' cytokines

Hekk kif jibda l-ħruġ ta' cytokines pro-infjammatorji u ċitotossici permezz tat-twahħil ta' catumaxomab ma' ċelluli immuni u ċelluli tat-tumur, sintomi kliniċi assoċjati mal-ħruġ ta' cytokines bħal deni, nawseja, rimettar, u tertir ta' bard kienu rrapportati b' mod komuni ħafna matul u wara l-ġhoti ta' Removab (ara sezzjoni 4.8). Id-dispnea u l-pressjoni baxxa/għolja huma osservati b' mod komuni. Fl-istudji kliniċi f' pazjenti b' axxite malinna, 1,000 mg ta' paracetamol ingħataw regolarment ġol-vina qabel l-infużjoni b' Removab għall-kontroll tal-uġiġh u d-deni. Minkejja din il-premedikazzjoni, il-pazjenti kellhom ir-reazzjonijiet avversi deskritti hawn fuq b' intensità sa grad 3, skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-US National Cancer Institute verżjoni 3.0. Pre-medikazzjoni oħra jew addizzjonali standard bi prodotti mediċinali analġesiċi/antipiretiċi/antiflogistiċi nonsteroidji hi rakkomandata.

Is-Sindrome tar-Rispons Infjammatorju Sistemiku (SIRS), li jista' jseħh ukoll b' mod komuni minhabba l-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' catumaxomab, jiżviluppa, b' mod ġenerali, fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni ta' Removab, u jkun hemm sintomi ta' deni, takikardija, takipnea u lewkoċitosi (ara sezzjoni 4.8). It-terapija standard jew premedikazzjoni, eż. analġesiċi/antipiretiċi/antiflogistiċi nonsteroidji huma adattati biex jillimitaw ir-riskju.

Ugħigh addominali

L-ugħigh addominali kien irrappurtat b'mod komuni bhala reazzjoni avversa. Dan l-effett temporanju hu kkunsidrat parzjalment bhala li hu konsegwenza tar-rotta tal-ghoti ġol-peritonew.

Stat tal-prestazzjoni u BMI

Stat tajjeb tal-prestazzjoni espress bhala l-Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI) ta' > 17 (biex ikun evalwat wara t-tnehhija tal-fluwidu tal-axxite) u Indiċi ta' Karnofsky ta' > 60, hu mehtieg qabel it-terapija b'Removab.

Infezzjonijiet akuti

Fil-preżenza ta' fatturi li jinterferixxu mas-sistema immuni, b'mod partikulari infezzjonijiet akuti, l-ghoti ta' Removab mhuwiex rakkomandat.

Tnehhija tal-axxite

L-immaniġġjar mediku adattat tat-tnehhija tal-axxite hu prerekwizit għall-kura b'Removab sabiex ikunu żgurati funzjonijiet ċirkulatorji u renali stabbli. Dan irid jinkludi mill-inqas it-tnehhija tal-axxite sakemm jitwaqqaf il-fluss spontanju jew sollied mis-sintomi, u jekk ikun xieraq, terapija tas-sostituzzjoni ta' appoġġ bi kristallojdi u/jew kollojdi.

Pazjenti b'insuffiċjenza emodinamika, b'edema jew b'ipoproteinemija

Il-volum tad-demem, proteini fid-demem, pressjoni tad-demem, il-polz u l-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu evalwati qabel kull infużjoni ta' Removab. **Kundizzjonijiet bħal ipovolemija, ipoproteinemija, pressjoni baxxa, dikumpensazzjoni ċirkulatorja u indeboliment renali akut iridu jithallew ifiequ qabel kull infużjoni b'Removab.**

Indeboliment epatiku jew trombozi/ostruzzjoni tal-vina portali

Pazjenti b'indeboliment epatiku ta' severità ta' grad oghla minn moderat u/jew b'iktar minn 70% tal-fwied li jkun metastasizzat u/jew trombozi/ostruzzjoni tal-vina portali, ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b'Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali ta' severità ta' grad oghla minn hafif ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b'Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' catumaxomab f'nisa tqal. Studji f'animali mhux bizzejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). L-użu ta' Removab mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk catumaxomab/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'Removab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' catumaxomab fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Removab għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jkollhom sintomi assoċjati mal-infużjoni għandhom jinghataw parir biex ma jsuqux u jużaw il-magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi inkisbu minn analiżi integrata dwar is-sigurtà li tinkludi 12-il studju kliniku. 728 pazjent irċiew catumaxomab ġol-peritonew, 293 pazjent bħala infużjoni ta' 6 sigħat - u 435 pazjent bħala infużjoni ta' 3 sigħat.

Il-profil globali tas-sigurtà ta' Removab huwa kkaratterizzat minn sintomi relatati ma' hruġ ta' cytokines u ma' reazzjonijiet gastrointestinali.

Reazzjonijiet relatati ma' hruġ ta' cytokines: SIRS, tahlita potenzjalment fatali ta' takikardija, deni u/jew qtugh ta' nifs, jistghu jiżviluppaw fi żmien 24 siegħa wara infużjoni ta' catumaxomab u tissolva taħt kura sintomatika. Reazzjonijiet ohrajn relatati ma' hruġ ta' cytokines bħal deni, tertir ta' bard, nawseja, u rimettar huma reazzjonijiet irrapportati b'mod komuni hafna b'intensità ta' CTCAE ta' grad 1 u 2 (US National Cancer Institute, verżjoni 4.0). Dawn is-sintomi jirriflettu l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' catumaxomab u b'mod ġenerali huma reversibbli għal kollox.

Reazzjonijiet gastrointestinali bħal uġiġħ addominali, nawseja, rimettar u dijarea huma komuni hafna u jsehhu l-aktar b'CTCAE ta' grad 1 jew 2, iżda ġew osservati wkoll fi gradi oghla, u jirrispondu għal kura sintomatika adegwata.

Il-profil tas-sigurtà ta' catumaxomab bl-użu ta' hin ta' infużjoni ta' 3 sigħat kontra 6 sigħat, hu b'mod ġenerali komparabbli fir-rigward tan-natura, frekwenza u severità. Żieda fil-frekwenza ta' xi reazzjonijiet avversi ġiet osservata fir-rigward tal-ghoti ta' 3 sigħat, inklużi tertir ta' bard u pressjoni baxxa (gradi 1 / 2), dijarea (il-gradi kollha) u gheja (grad 1 / 2).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

F'Tabella 1, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tal-organi. Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati minn pazjenti li kienu qed jirċiewu kura b'catumaxomab

Infestazzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni</i>	Infestazzjoni.
<i>Mhux Komuni</i>	Erythaema induratum*, infestazzjoni relatata mat-tagħmir*.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni hafna</i>	Anemija*, limfopenija, lewkoċitosi, newtrofilija.
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitopenija*, koagulopatija*.
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Komuni</i>	Sindrome ta' hruġ ta' cytokines*, sensitività eċċessiva*.
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' aptit* / anoreksja, deidratazzjoni*, ipokalemija, ipoalbuminemija, iponatremija*, ipokalcemija*, ipoproteinemija.
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Ansjetà, nuqqas ta' rqad.
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni</i>	Uġiġħ ta' ras, sturdament.
<i>Mhux Komuni</i>	Konvulżjoni*.
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	

<i>Komuni</i>	Sturdament.
Disturbi fil-qalb	
<i>Komuni</i>	Takikardija*, li tinkludi takikardija tas-sinus.
Disturbi vaskulari	
<i>Komuni</i>	<u>Pressjoni baxxa*</u> , <u>pressjoni gholja*</u> , fwawar.
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	<u>Dispnea*</u> , hrug ta' likwidu mill-plewra*, soghla.
<i>Mhux Komuni</i>	Emboliżmu pulmonari*, ipoksja*.
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni hafna</i>	<u>Ugigh addominali*</u> , <u>nawseja*</u> , <u>rimettar*</u> , <u>dijarea*</u> .
<i>Komuni</i>	Stitikezza*, dispepsja, nefha addominali, subileus*, gass, disturb gastriku, ileus*, mard tar-rifluss gastroesofagali, halq xott.
<i>Mhux Komuni</i>	Emorragija gastrointestinali*, ostruzzjoni intestinali*.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni</i>	Kolangite*, iperbilirubinemja.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
<i>Komuni</i>	Raxx*, eritema*, iperidrosi, ħakk.
<i>Mhux Komuni</i>	Reazzjoni tal-ġilda*, dermatitè allergika*.
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni</i>	Ugigh fid-dahar, mijalgja, artralġja.
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
<i>Komuni</i>	Proteinurija.
<i>Mhux Komuni</i>	Insufficjenza renali akuta*.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
<i>Komuni hafna</i>	<u>Deni*</u> , <u>gheja kbira*</u> , <u>tertir ta' bard*</u> .
<i>Komuni</i>	Ugigh, astenja*, <u>Sindrome tar-rispons infjammatorju sistemiku*</u> , edema li tinkludi edema periferali*, deterjorament ġenerali tas-saħħa fizika*, ugigh fis-sider, marda qisha influwenza, telqa*, eritema fis-sit tal-kateter.
<i>Mhux Komuni</i>	Extravażazzjoni*, infjammazzjoni fis-sit tal-ghoti*,

* kienu rrapportati wkoll bhala reazzjoni avversa serja tal-medicina.
b'sinjal taħthom: ara sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula"

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Id-definizzjonijiet li ġejjin tal-kriterji tal-US National Cancer Institute (verżjoni 4.0) japplikaw: CTCAE grad 1 = ħfief, CTCAE grad 2 = moderati, CTCAE grad 3 = severi, CTCAE grad 4 = ta' periklu għall-ħajja

Sintomi relatati mal-hrug ta' cytokines b'intensitajiet oghla

F'5.1% tal-pazjenti, id-deni lahaq intensità ta' CTCAE ta' grad 3, kif kien il-każ bis-sindrome ta' hrug ta' cytokines (1.0%), tertir ta' bard (0.8%), nawseja (3.4%), rimettar (4.4%), qtugh ta' nifs (1.6%) u pressjoni baxxa/gholja (2.1%/0.8%). F'pazjent wiehed (0.1%) qtugh ta' nifs u fi 3 pazjenti (0.4%) pressjoni baxxa, ġew irrapportati b'intensità ta' CTCAE ta' grad 4. Sintomi ta' wġigh u deni jistgħu jittaffew jew jiġu evitati permezz tal-premedikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sindrome tar-Rispons Infjammatorju Sistemiku (SIRS)

Fi 3.8% tal-pazjenti, kienu osservati sintomi ta' SIRS fi zmien 24 siegħa wara l-infużjoni b' catumaxomab. Fi tliet pazjenti (0.4%) giet osservata intensità ta' CTCAE ta' grad 4. Dawn ir-reazzjonijiet fiequ wara kura sintomatika.

Ugigh addominali

Fi 43.7% tal-pazjenti, l-ugigh addominali kien irrappurtat bhala reazzjoni avversa, li lahaq grad 3 f'8.2% tal-pazjenti, izda fiequ wara kura sintomatika.

Enzimi epatiċi

Żieda temporanja fl-enzimi epatiċi kienet komunament osservata wara l-ġhotti ta' Removab. B'mod ġenerali, il-bidliet fil-parametri tal-laboratorju ma kinux klinikament rilevanti u l-maġġoranza tagħhom irritornaw lura għal-linja bażi wara t-tmim tal-kura.

F'każ biss ta' żieda klinikament rilevanti jew persistenti, li dijanjosi jew terapija addizzjonali għandhom jiġu kkunsidrati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Pazjenti li kienu qed jirċievu doża ta' catumaxomab oghla minn dik rakkomandata, kellhom reazzjonijiet avversi iktar severi (grad 3).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali; Kodiċi ATC: L01XC09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Catumaxomab hu antikorp trifunzjonali monoklonali ta' ibridu tal-firien-ġrieden li hu speċifikament dirett kontra l-molekula tal-adeżjoni taċ-ċelluli epiteċjali (EpCAM) u l-antigen CD3.

L-antigen EpCAM hu espress iżżejjed fuq il-biċċa l-kbira tal-karċinomi (Tabella 2). CD3 hu espress fuq ċelluli T maturi bħala komponent tar-riċettur taċ-ċelluli T. It-tielet sit tat-twaħħil funzjonali fir-reġjun Fc ta' catumaxomab jippermetti l-interazzjoni ma' ċelluli immuni aċċessorji permezz tar-riċetturi Fcγ.

Minhabba l-proprjetajiet tat-twaħħil ta' catumaxomab, iċ-ċelluli tat-tumur, iċ-ċelluli T u ċ-ċelluli immuni aċċessorji jersqu qrib xulxin. B'hekk, tiġi kkawżata immunoreazzjoni magħqda kontra ċ-ċelluli tat-tumur, li tinkudi mekkaniżmi differenti ta' azzjoni, bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, ċitotossicità medjata miċ-ċelluli dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC), ċitotossicità dipendenti fuq il-komplement (CDC) u fagocitosi. Dan jirrizulta fil-qerda taċ-ċelluli tat-tumur.

Tabella 2 Espressjoni EpCAM fl-iktar axxite rilevanti li tikkawża tipi ta' kanċer

Tip ta' Kanċer	Dejta mil-Letteratura		Dejta retrospettiva minn studju IP-CAT-AC-03
	Perċentwali ta' tumuri li jesprimu EpCAM	Perċentwali ta' effużjonijiet pożittivi ta' EpCAM	Perċentwali ta' effużjonijiet pożittivi ta' EpCAM
Ovarju	90-92	79-100	98
Gastriku	96	75-100	100
Tal-kolon	100	87-100	100
Pankreatiku	98	83-100	80
Tas-sider	45*-81	71-100	86
Endometrijali	94	100	100

*= kanċer lobulari tas-sider

Effetti farmakodinamiċi

L-attività ta' catumaxomab kontra t-tumur intweriet *in vitro* u *in vivo*. Il-qtil effettiv ta' ċelluli tat-tumur *in vitro* medjat minn catumaxomab, kien osservat għaċ-ċelluli fil-mira b'espressjoni għolja u

baxxa tal-antiġen EpCAM, indipendentement mit-tip tat-tumur primarju. L-attività *in vivo* ta' catumaxomab kontra t-tumur kienet ikkonfermata f' mudell tal-ġrieden kompromess b' mod immunoloġiku ta' karċinoma tal-ovarji, fejn l-iżvilupp tat-tumur kien ittardjat minn kura b' catumaxomab ġol-peritonew u ċelluli mononukleari fid-demmm periferali uman.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' catumaxomab intweriet f' żewġ studji kliniċi ta' fażi III. Pazjenti ta' orijini mhux Kawkasa ma kinux inkluzi f' dawn l-istudji kliniċi.

IP-REM-AC-01

Prova importanti hafna ta' fażi II/III, b' żewġ partijiet, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, open label, li saret fuq 258 pazjent b' axxite malinna sintomatika minhabba karċinomi pozzittivi għal EpCAM, li minnhom 170 kienu ntgħażlu b' mod każwali għall-kura b' catumaxomab fil-parti tal-istudju li fiha ntgħażlu b' mod każwali. Dan l-istudju qabbel il-paraċentesi flimkien ma' catumaxomab *versus* il-paraċentesi wahidha (kontroll).

Catumaxomab inghata f' pazjenti fejn it-terapija standard ma kinitx disponibbli jew ma kinitx iktar possibbli, u li kellhom stat tal-prestazzjoni ta' Karnofsky ta' mill-inqas 60. Catumaxomab inghata bhala erba' infuzjonijiet ġol-peritonew b' dozi li jiżdiedu ta' 10, 20, 50 u 150 mikrogramma f' jum 0, 3, 7 u 10 rispettivament (ara sezzjoni 4.2). Fi studju importanti hafna IP-REM-AC-01, 98.1% tal-pazjenti kienu rikoverati l-isptar għal medjan ta' 11-il jum.

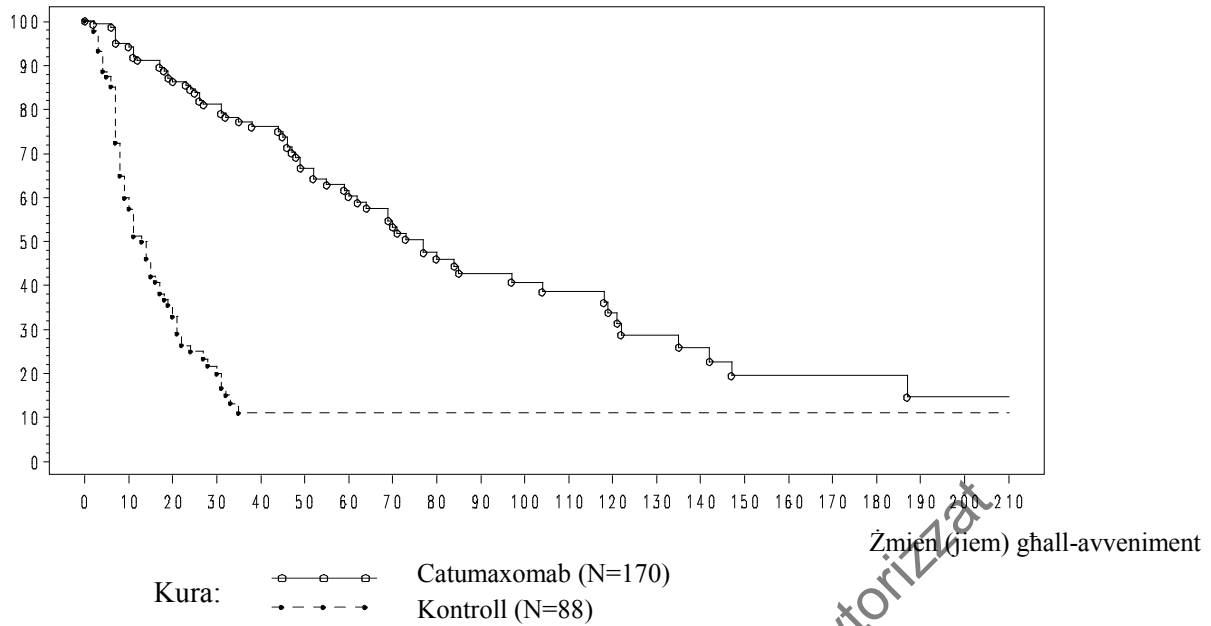
F' dan l-istudju, il-punt ahhari tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza minghajn titqib, li hu punt ahhari kompost definit bhala ż-żmien għall-ewwel htieġa ta' titqiba terapewtika tal-axxite jew il-mewt, skont liema minnhom seħh l-ewwel. Ir-rizultati għal sopravivenza minghajn titqib u ż-żmien għall-ewwel htieġa ta' titqiba terapewtika tal-axxite f' terminu ta' medjani u proporzjonijiet ta' periklu huma pprezentati f' Tabella 3. L-istimi Kaplan Meier għal ż-żmien għall-ewwel htieġa għal titqiba terapewtika tal-axxite huma mogħtija f' Figura 1.

Tabella 3 Rizultati tal-effikaċja (sopravivenza minghajn titqib u żmien għall-ewwel bżonn ta' titqiba terapewtika tal-axxite) ta' studju IP-REM-AC-01

Varjabbli	Paraċentesi + catumaxomab (N=170)	Paraċentesi (kontroll) (N=88)
Sopravivenza minghajn titqib		
Medjan ta' sopravivenza minghajn titqib (jiem)	44	11
95% CI għal medjan (jiem)	[31; 49]	[9; 16]
valur p (test log-rank)	< 0.0001	
Proporzjon tal-periklu (HR)	0.310	
95% CI għal HR	[0.228; 0.423]	
Żmien għall-ewwel htieġa ta' titqiba terapewtika tal-axxite		
Żmien medjan għall-ewwel htieġa għall-ewwel titqiba terapewtika tal-axxite	77	13
95% CI għal medjan (jiem)	[62; 104]	[9; 17]
valur p (log-rank test)	< 0.0001	
Proporzjon tal-periklu (HR)	0.169	
95% CI għal HR	[0.114; 0.251]	

Figura 1 Stimi Kaplan Meier għaż-żmien għall-ewwel hteġa għal titqiba terapewtika tal-axxite ta' studju 1.IP-REM-AC-01

Stima tal-Probabbiltà li Tkun Mingħajr Titqiba (%)



N: numru ta' pazjenti fi grupp ta' kura.

L-effikaċja tal-kura bil-paraċentesi u b'catumaxomab f'pazjenti b'axxite malinna minhabba karċinomi pozittivi għal EpCAM kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti minn dik bil-paraċentesi waħidha f'termini ta' sopravivenza mingħajr titqib u ż-żmien sal-ewwel bżonn ta' titqiba terapewtika tal-axxite.

Wara t-tlestija tal-istudju, il-pazjenti kienu osservati b'mod ulterjuri sal-aħħar ta' hajjithom biex jiġu evalwati r-riżultati dwar is-sopravivenza totali (Tabella 4).

Tabella 4 Sopravivenza totali ta' studju IP-REM-AC-01 fil-fażi ta' wara l-istudju

	Paraċentesi + catumaxomab (N=170)	Paraċentesi (kontroll) (N=88)
Proporzjon ta' periklu (HR)	0.798	
95% CI għal HR	[0.606; 1.051]	
Rata ta' sopravivenza wara 6 xhur	27.5%	17.1%
Rata ta' sopravivenza wara sena	11.4%	2.6%
Medjan ta' sopravivenza totali (jiem)	72	71
95% CI għal medjan (jiem)	[61; 98]	[54; 89]
valur p (log-rank test)	0.1064	

B'kollox, 45 minn 88 (51%) pazjent fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll qalbu t-tip ta' kura biex jiksbu kura attiva b'catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Dan l-istudju konfermatorju ta' fażi IIIB, b'zewġ partijiet, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open label, li sar fuq 219-il pazjent b'kanċer epiteljali b'axxite malinna sintomatika, li kienu jehtiegu titqiba terapewtika għal axxite, sħarreg il-kura b'catumaxomab flimkien ma' 25 mg ta' prednisolone bhala premedicina vs. catumaxomab waħdu. Catumaxomab ingħata bhala erba' infużjonijiet i.p. ta' 3 sigħat f'dozi ta' 10, 20, 50 u 150 mikrogramma f'jiem 0, 3, 7, u 10 rispettivament fiż-zewġ gruppi. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet komparabbli għal dik tal-istudju importanti hafna.

Sabiex jiġi evalwat l-impatt tal-premedikazzjoni bi prednisolone fuq is-sigurtà u l-effikaċja, il-punt ahhari tas-sigurtà primarja “punteġġ ta’ sigurtà komposta” u l-punt ahhari tal-effikaċja koprimarju “sopravivenza mingħajr titqib” kienu mistharrġa.

Il-punteġġ tas-sigurtà komposta evalwa l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi ewlenin, deni, tqalligh, rimettar u wġigh addominali fiż-żewġ gruppi ta’ kura. L-ġhoti ta’ prednisolone bhala premedikazzjoni ma rriżultax fi tnaqqis ta’ dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Il-punt ahhari tal-effikaċja primarja, sopravivenza mingħajr titqib, kien punt ahhari kompost definit bhala ż-żmien għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite jew il-mewt, skont liema minnhom seħħ l-ewwel (identiku għall-istudju importanti hafna).

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja (sopravivenza mingħajr titqib u ż-żmien għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite) ta’ studju IP-CAT-AC-03

Varjabbli	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Pooled population (N=219)
Sopravivenza mingħajr titqib			
Medjan ta’ sopravivenza mingħajr titqib (jiem)	30	37	35
95% CI għal medjan (jiem)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
valur p (test log-rank)	0.402		
Proporzjon tal-periklu (HR)(Catumaxomab kontra Catumaxomab + Prednisolone)	1.130		
95% CI għal HR	[0.845; 1.511]		
Żmien għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite			
Żmien medjan għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite	78	102	97
95% CI għal medjan (jiem)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
valur p (test log-rank)	0.599		
Proporzjon tal-periklu (HR) (Catumaxomab kontra Catumaxomab + Prednisolone)	0.901		
95% CI għal HR	[0.608; 1.335]		

Għal punt ahhari ta’ riferiment għall-effikaċja sekondarja, is-sopravivenza globali (Tabella 6) giet analizzata

Tabella 6 Sopravivenza globali ta’ studju IP-CAT-AC-03 fil-fażi ta’ wara l-istudju

	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Pooled population (N=219)
Medjan ta’ sopravivenza globali (jiem)	124	86	103
95% CI għal medjan (jiem)	[97.0; 169.0]	[72.0; 126.0]	[82; 133]
valur p (test log-rank)	0.186		
Proporzjon tal-periklu (HR) (Catumaxomab kontra Catumaxomab + Prednisolone)	1.221		
95% CI għal HR	[0.907 ;1.645]		

Immunogeniċità

L-induzzjoni ta' antikorpi (HAMAs/HARAs) umani kontra l-murine (grieden u/jew il-firien) hi effett intrinsiku ta' antikorpi monoklonali tal-murine. Dejta kurrenti dwar catumaxomab miksuba minn studju ta' importanza kbira turi li 5.6% biss tal-pazjenti (7/124 pazjenti) kienu pożittivi għal HAMA qabel ir-4^{ba} infużjoni. Il-HAMAs kienu preżenti f'94% tal-pazjenti xahar wara l-ahħar infużjoni. Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Pazjenti li żviluppaw HAMAs 8 ijiem wara l-kura b'catumaxomab urew riżultat kliniku aħjar, kif imkejjejl permezz ta' sopravivenza mingħajr titqib, żmien għat-titqiba li jmiss u Sopravivenza Globali, meta mqabbla ma' pazjenti negattivi għal HAMA.

Fi studju ta' vijabilità li evalwa ċiklu sekondarju tal-infużjoni i.p. li kien jikkonsisti minn 10, 20, 50 u 150 mikrogramma ta' catumaxomab fi 8 pazjenti b'axxite malinna minħabba karċinoma (IP-CAT-AC-04) ADA kien osservat fil-kampjuni kollha disponibbli għal axxite u tal-plażma disponibbli waqt l-iscreening. Il-pazjenti baqgħu pożittivi għal ADA waqt il-fazi tal-kura u l-follow-up. Minkejja valuri tal-ADA eżistenti minn qabel il-pazjenti kollha rċievew l-4 infużjonijiet kollha ta' catumaxomab. Iż-żmien medjan għas-sopravivenza mingħajr titqib kien ta' 47.5 jiem, iż-żmien medjan għall-ewwel titqiba terapewtika 60 jum u iż-żmien medjan ta' sopravivenza globali 406.5 jiem. Il-pazjenti kollha kellhom sintomi marbuta mal-mod kif jaġixxi catumaxomab bi profil ta' sigurtà paragonabbli fin-natura mal-ewwel ċiklu ta' kura i.p. Ma giet osservata l-ebda reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' catumaxomab matul u wara erba' infużjonijiet gol-peritonew ta' 10, 20, 50 u 150 mikrogramma ta' catumaxomab kienet investigata fi 13-il pazjent b'axxite malinna sintomatika minħabba karċinomi pożittivi għal EpCAM.

Il-varjabilità bejn il-pazjenti kienet għolja. Il-medja ġeometrika tas- C_{max} tal-plażma kienet ta' madwar 0.5 ng/ml (medda minn 0 sa 2.3) u l-medja ġeometrika tal-AUC tal-plażma kienet ta' madwar 1.7 jiem*ng/ml (medda ta' < LLOQ (il-limitu t'isfel tal-kwantifikazzjoni) sa 13.5). Il-medja ġeometrika tal-*half-life* ($t_{1/2}$) tal-eliminazzjoni terminali apparenti tal-plażma kienet ta' madwar 2.5 jiem (medda 0.7 sa 17).

Catumaxomab seta' jkun osservat fil-fluwidu tal-axxite u fil-plażma. Il-koncentrazzjonijiet żdiedu man-numru ta' infużjonijiet u d-dożi mogħtija fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Il-livelli fil-plażma kellhom tendenza li jonqsu wara li ntlahaq il-massimu wara kull doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma saru l-ebda studji.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-għoti ta' catumaxomab f' mudelli tal-annimali ma rriżulta fl-ebda sinjali ta' tossiċità akuta anormali jew relatata mal-medicina, jew f' sinjali ta' intolleranza lokali fis-sit tal-injezzjoni/infużjoni. Madankollu, dawn is-sejbiet għandhom valur limitat minħabba l-ispeċifiċità għolja ta' catumaxomab li tapplika għal kull speċi.

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate

Citric acid monohydrate

Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara d-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni hi kimikament u fizikament stabbli għal 48 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C u għal 24 siegħa f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C. Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vverifikati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

0.1 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'siringa mimlija għal-lest (hgieg ta' tip I, *siliconised*) bi planger-tapp (tal-lastku tal-bromobutyl) u sistema *luer lock* (polypropylene siliconised u polycarbonate) b'għatu tat-tarf (lastku tal-istyrene butadiene) b'kannula; daqs tal-pakkett ta' 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

Materjal u tagħmir meħtieġ

Il-komponenti li għejjin iridu jintużaw għad-dilwizzjoni u l-ghoti ta' Removab, għax Removab hu kompatibbli biss ma':

- siringi ta' 50 ml tal-polypropylene
- tubings tal-perfużjoni tal-polyethylene b'dijametru intern ta' 1 mm u tul ta' 150 cm
- valvoli tal-infużjoni/konnessjonijiet Y tal-polycarbonate
- kateters tal-polyurethane bi jew mingħajr kisja tas-silicon

Flimkien ma' dan, dawn li għejjin huma meħtieġa:

- Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni
- Pompa tal-perfużjoni li taħdem bi preċiżjoni

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni qabel l-ghoti

Removab għandu jkun ippreparat minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika adattata. Il-wieċ ta' barra tas-siringa mimlija għal-lest mhuwiex sterili.

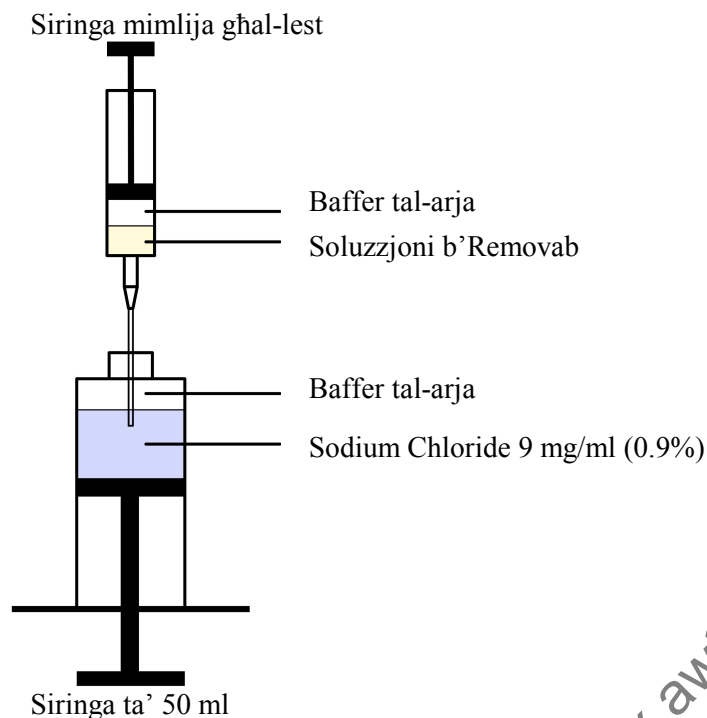
- Ibbażat fuq id-doża, l-ammont adattat ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jingħibed b'siringa ta' 50 ml (Tabella 7).

- Baffer tal-arja addizzjonali ta' mill-inqas 3 ml hu inkluz fis-siringa ta' 50 ml.
- L-ghatu tat-tarf jitneħha minn fuq is-siringa mimlija għal-lest ta' Removab, bit-tarf tas-siringa jħares 'il fuq.
- Il-kannula inkluz titwahħal mas-siringa mimlija għal-lest ta' Removab. Għal kull siringa tintuza kannula ġdida.
- Il-kannula tas-siringa mimlija għal-lest tiddahħal minn ġol-ftuħ tas-siringa tal-perfużjoni ta' 50 ml biex b'hekk il-kannula tkun mghaddsa fis-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (Figura 2).
- Il-kontenut kollu tas-siringa (il-konċentrat ta' Removab flimkien mal-baffer tal-arja) jiġi injettat minn ġos-siringa mimlija għal-lest direttament għal ġos-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).
- Il-lastta tal-plaġer M'GHANDHIEX tingħbed lura biex tlahlah is-siringa mimlija għal-lest, biex tevita l-kontaminazzjoni u biex tiżgura li johroġ l-ammont li suppost ikun injettat.
- Is-siringa ta' 50 ml tingħalaq b'ghatu u tiċċaqlaq bil-mod biex thawwad is-soluzzjoni. Kwalunkwe bziezaq tal-arja jitneħhew minn ġos-siringa ta' 50 ml.
- L-isticker li jista' jitqaxxar, li hu pprovdut fuq in-naħa ta' ġewwa tal-kaxxa tal-kartun ta' Removab, li juri l-kitba "Removab dilwit. Uzu għal ġol-peritonew biss." irid ikun imwahħal mas-siringa ta' 50 ml li jkun fiha s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-peritonew ta' Removab dilwit. Din hi miżura ta' prekawzjoni biex jiġi żgurat li Removab jingħata bħala infużjoni biss permezz tar-rotta tal-ghoti ġol-peritonew.
- Is-siringa ta' 50 ml tiddahħal fil-pompa tal-infużjoni.

Tabella 7 Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' Removab għall-infużjoni ġol-peritonew

Numru tal-infużjoni/ Doża	Numru ta' siringi mimlija għal-lest b'Removab		Volum totali ta' konċentrat ta' Removab għal soluzzjoni għall-infużjoni.	Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni	Volum finali għall-ghoti
	Siringa mimlija għal-lest b'10 mikrogrammi	Siringa mimlija għal-lest b'50 mikrogramma			
1 ^{el} infużjoni 10 mikrogrammi	1		0.1 ml	10 ml	10.1 ml
2 ⁿⁱ infużjoni 20 mikrogramma	2		0.2 ml	20 ml	20.2 ml
3 ^{et} infużjoni 50 mikrogramma		1	0.5 ml	49.5 ml	50 ml
4 ^{ba} infużjoni 150 mikrogramma		3	1.5 ml	48.5 ml	50 ml

Figura 2 Stampa li turi t-trasferiment ta' Removab mis-siringa mimlija ghal-lest ghas-siringa ta' 50 ml



Kif jinghata

Il-kateter għall-ghoti ġol-peritonew għandu jitpoġġa fil-post taht gwida ultrasonika minn tabib b'esperjenza fi proċeduri tal-ghoti ġol-peritonew. Il-kateter jintuża għat-tneħħija ta' likwidu mill-axxite u għall-infuzjoni ta' Removab dilwit u soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Hu rakkomandat li l-kateter jibqa' fil-kavità addominali matul il-perjodu kollu tal-kura. Jista' jitneħħa fil-jum wara l-aħhar infuzjoni.

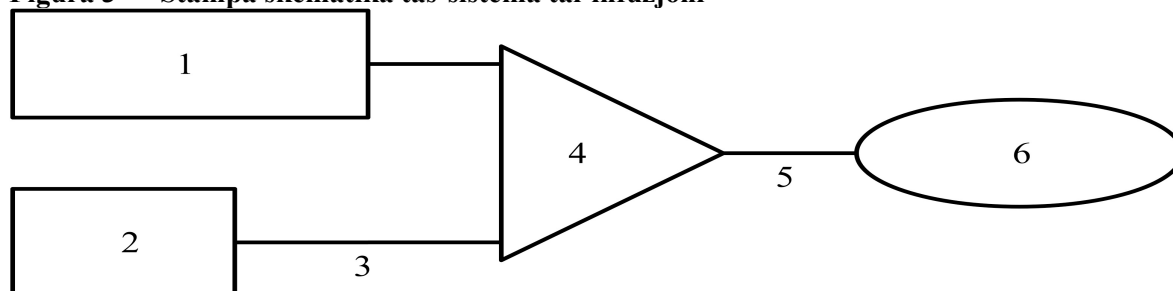
Qabel kull għoti ta' Removab, il-fluwidu tal-axxite għandu jitneħħa sakemm ikun hemm il-waqfien spontanju tal-fluss jew solliev mis-sintomi (ara sezzjoni 4.4). Sussegwentement, qabel kull għoti ta' Removab, 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għandha tinghata permezz ta' infuzjoni biex tappoġġja d-distribuzzjoni tal-antikorp fil-kavità addominali.

Removab għandu jinghata ġol-peritonew fuq hin ta' infuzjoni ta' mill-inqas 3 sigħat permezz ta' sistema ta' pompa għal infuzjoni kostanti kif deskritt hawn taht:

- Is-siringa ta' 50 ml li jkun fiha s-soluzzjoni għall-infuzjoni dilwita ta' Removab tiġi installata fil-pompa li taħdem bi preċiżjoni.
- It-tagħmir tat-tubing tal-perfuzjoni konness tal-pompa li taħdem bi preċiżjoni jimtela għal-lest bis-soluzzjoni dilwita ta' Removab għall-infuzjoni. Għandu jintuża tubing tal-perfuzjoni b'dijametru intern ta' 1 mm u tul ta' 150 ċm.
- It-tubing tal-perfuzjoni jitwaħħal mal-konnessjoni Y.
- Flimkien ma' kull għoti ta' Removab, aġti infuzjoni ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) permezz ta' valv tal-infuzjoni/konnessjoni Y fil-lead tal-perfuzjoni tal-kateter.
- Il-velocità tal-pompa tiġi aġġustata skont il-volum li jkun ser jinghata u l-hin skedat tal-infuzjoni.
- Meta s-siringa ta' 50 ml li jkun fiha s-soluzzjoni għall-infuzjoni dilwita ta' Removab tkun vojta, tinbidel ma' siringa ta' 50 ml li jkun fiha 20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) sat-tmiem tal-hin skedat tal-infuzjoni biex inehhu l-volum 'mejjet' fil-lead tal-perfuzjoni (madwar 2 ml) taht kundizzjonijiet mhux mibdula. Il-bqija tas-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jista' jintrema.

- Il-kateter jinżamm maghluq sal-infużjoni li jkun imiss.
- Fil-jum ta' wara l-aħħar infużjoni, jitneħħa l-likwidu tal-axxite sakemm il-waqfien spontanju tal-fluss iseħh. Sussegwentement, il-kateter jista' jitneħħa.

Figura 3 Stampa skematika tas-sistema tal-infużjoni



- 1 250 ml Sodium Chloride 9 mg/ml (0.9%)
- 2 Soluzzjoni ta' Removab għal infużjoni i.p.
- 3 Tubing tal-Perfużjoni (1 mm dijametru intern, 150 cm tul)
- 4 Valv ta-infużjoni
- 5 Lead tal-Perfużjoni
- 6 Kateter

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/512/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 t'April 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 18 Dicembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Removab 50 mikrogramma konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Siringa mimlija għal-lest fiha 50 mikrogramma ta' catumaxomab* f' soluzzjoni ta' 0.5 ml li tikkorrispondi għal 0.1 mg/ml.

*antikorp monoklonali IgG2 ta' ibridu tal-firien-ġrieden magħmul f'razza ta' ċelluli ibridi-ibridoma tal-firien-ġrieden

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Removab hu indikat għall-kura ġol-peritonew ta' axċite malinna f' adulti b'karċinomi pozittivi għal EpCAM fejn terapija standard ma tkunx disponibbli jew ma tkunx iktar possibbli.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Removab għandu jingħata taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali anti-neoplastiċi.

Pożoloġija

Qabel l-infużjoni ġol-peritonew, premedikazzjoni bi prodotti mediċinali

analġesiċi/antipiretiċi/antiflogistiċi non-steroidi hi rakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

L-iskeda tad-dożaġġ ta' Removab tinkludi l-erba' infużjonijiet ġol-peritonew li ġejjin:

1 ^{el} doża	10 mikrogrammi f'jum 0
2 ⁿⁱ doża	20 mikrogramma f'jum 3
3 ^{et} doża	50 mikrogramma f'jum 7
4 ^{ba'} doża	150 mikrogramma f'jum 10

Removab irid jingħata bhala infużjoni intraperitoneali b' rata kostanti b'hin tal-infużjoni ta' mill-inqas 3 sigħat. Fi studji kliniċi, hinijiet tal-infużjoni ta' 3 sigħat u 6 sigħat ġew investigati. Għall-ewwel mill-erba' dozi, hin ta' infużjoni ta' 6 sigħat jista' jiġi kkunsidrat, skont il-kindizzjoni tas-saħħa tal-pazjent.

Intervall ta' mill-inqas jumejn mingħajr infużjoni jrid jgħaddi bejn il-ġranet tal-infużjonijiet.

L-intervall bejn il-jiem tal-infużjoni jista' jittawwal f'każ ta' reazzjonijiet avversi rilevanti. Il-perjodu totali tal-kura m'għandux jaqbeż l-20 jum.

Monitoraġġ

Monitoraġġ adegwat tal-pazjent wara t-tmiem tal-infużjoni b'Removab hu rakkomandat. Fl-istudju importanti hafna, il-pazjenti kienu mmonitorjati għal 24 siegħa wara kull infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Pazjenti b' indeboliment epatiku ta' severità oghla minn moderata u/jew b' iktar minn 70% tal-fwied li jkun metastasizzat u/jew bi trombozi/ostruzzjoni tal-vina portali, ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b' Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Pazjenti b' indeboliment renali ta' severità oghla minn ħafifa ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b' Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Removab fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni mogħtija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Removab irid jingħata bħala **infużjoni ġol-peritonew biss**.

Removab **m'għandux jingħata** permezz ta' bolus ġol-peritonew jew minn xi rotta oħra tal-ġhoti. Għal informazzjoni dwar is-sistema tal-perfużjoni li għandha tintuża, ara sezzjoni 4.4.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tamministra l-prodott mediċinali

Qabel l-ġhoti, Removab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jkun dilwit f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride. Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita ta' Removab tingħata ġol-peritonew bħala infużjoni b' rata kostanti billi tuża sistema ta' pompa adegwata.

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal murine (proteini tal-firien u tal-ġrieden).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Removab **m'għandux jingħata** bħala bolus jew minn xi post ieħor ħlief minn ġol-peritonew.

Sintomi relatati mal-hruġ ta' cytokines

Hekk kif jibda l-hruġ ta' cytokines pro-infjammatorji u ċitotossiċi permezz tat-twahħil ta' catumaxomab ma' ċelluli immuni u ċelluli tat-tumur, sintomi kliniċi assoċjati mal-hruġ ta' cytokines bħal deni, nawseja, rimettar, u tertir ta' bard kienu rrapportati b' mod komuni ħafna matul u wara l-ġhoti ta' Removab (ara sezzjoni 4.8). Id-dispnea u l-pressjoni baxxa/għolja huma osservati b' mod komuni. Fl-istudji kliniċi f' pazjenti b' axxite malinna, 1,000 mg ta' paracetamol ingħataw regolarment ġol-vina qabel l-infużjoni b' Removab għall-kontroll tal-uġiġh u d-deni. Minkejja din il-premedikazzjoni, il-pazjenti kellhom ir-reazzjonijiet avversi deskritti hawn fuq b' intensità sa grad 3, skont il-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-US National Cancer Institute verżjoni 3.0. Pre-medikazzjoni oħra jew addizzjonali standard bi prodotti mediċinali analġesiċi/antipiretiċi/antiflogistiċi nonsterojdi hi rakkomandata.

Is-Sindrome tar-Rispons Infjammatorju Sistemiku (SIRS), li jista' jseħh ukoll b' mod komuni minhabba l-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' catumaxomab, jiżviluppa, b' mod ġenerali, fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni ta' Removab, u jkun hemm sintomi ta' deni, takikardija, takipnea u lewkoċitosi (ara sezzjoni 4.8). It-terapija standard jew premedikazzjoni, eż. analġesiċi/antipiretiċi/antiflogistiċi nonsterojdi huma adattati biex jillimitaw ir-riskju.

Ugħigh addominali

L-ugħigh addominali kien irrappurtat b' mod komuni bhala reazzjoni avversa. Dan l-effett temporanju hu kkunsidrat parzjalment bhala li hu konsegwenza tar-rotta tal-ghoti ġol-peritonew.

Stat tal-prestazzjoni u BMI

Stat tajjeb tal-prestazzjoni espress bhala l-Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI) ta' > 17 (biex ikun evalwat wara t-tnehhija tal-fluwidu tal-axxite) u Indiċi ta' Karnofsky ta' > 60, hu mehtieg qabel it-terapija b'Removab.

Infezzjonijiet akuti

Fil-preżenza ta' fatturi li jinterferixxu mas-sistema immuni, b' mod partikulari infezzjonijiet akuti, l-ghoti ta' Removab mhuwiex rakkomandat.

Tnehhija tal-axxite

L-immaniġġjar mediku adattat tat-tnehhija tal-axxite hu prerekwizit għall-kura b'Removab sabiex ikunu żgurati funzjonijiet ċirkulatorji u renali stabbli. Dan irid jinkludi mill-inqas it-tnehhija tal-axxite sakemm jitwaqqaf il-fluss spontanju jew sollied mis-sintomi, u jekk ikun xieraq, terapija tas-sostituzzjoni ta' appoġġ bi kristallojdi u/jew kollojdi.

Pazjenti b'insuffiċjenza emodinamika, b' edema jew b' ipoproteinemija

Il-volum tad-demem, proteini fid-demem, pressjoni tad-demem, il-polz u l-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu evalwati qabel kull infużjoni ta' Removab. **Kundizzjonijiet bħal ipovolemija, ipoproteinemija, pressjoni baxxa, dikumpensazzjoni ċirkulatorja u indeboliment renali akut iridu jithallew ifiequ qabel kull infużjoni b'Removab.**

Indeboliment epatiku jew trombozi/ostruzzjoni tal-vina portali

Pazjenti b'indeboliment epatiku ta' severità ta' grad oghla minn moderat u/jew b' iktar minn 70% tal-fwied li jkun metastasizzat u/jew trombozi/ostruzzjoni tal-vina portali, ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b'Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

Indeboliment renali

Pazjenti b'indeboliment renali ta' severità ta' grad oghla minn hafif ma kinux investigati. Il-kura ta' dawn il-pazjenti b'Removab għandha tkun ikkunsidrata biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' catumaxomab f' nisa tqal. Studji f'animali mhux bizzejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). L-użu ta' Removab mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk catumaxomab/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'Removab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' catumaxomab fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Removab għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jkollhom sintomi assoċjati mal-infużjoni għandhom jinghataw parir biex ma jsuqux u jużaw il-magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi inkisbu minn analiżi integrata dwar is-sigurtà li tinkludi 12-il studju kliniku. 728 pazjent irċiew catumaxomab ġol-peritonew, 293 pazjent bħala infużjoni ta' 6 sigħat - u 435 pazjent bħala infużjoni ta' 3 sigħat.

Il-profil globali tas-sigurtà ta' Removab huwa kkaratterizzat minn sintomi relatati ma' hruġ ta' cytokines u ma' reazzjonijiet gastrointestinali.

Reazzjonijiet relatati ma' hruġ ta' cytokines: SIRS, tahlita potenzjalment fatali ta' takikardija, deni u/jew qtugh ta' nifs, jistghu jiżviluppaw fi żmien 24 siegħa wara infużjoni ta' catumaxomab u tissolvva taħt kura sintomatika. Reazzjonijiet ohrajn relatati ma' hruġ ta' cytokines bħal deni, tertir ta' bard, nawseja, u rimettar huma reazzjonijiet irrapportati b'mod komuni hafna b'intensità ta' CTCAE ta' grad 1 u 2 (US National Cancer Institute, verżjoni 4.0). Dawn is-sintomi jirriflettu l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' catumaxomab u b'mod ġenerali huma reversibbli għal kollox.

Reazzjonijiet gastrointestinali bħal uġiġħ addominali, nawseja, rimettar u dijarea huma komuni hafna u jsehhu l-aktar b'CTCAE ta' grad 1 jew 2, iżda ġew osservati wkoll fi gradi oghla, u jirrispondu għal kura sintomatika adegwata.

Il-profil tas-sigurtà ta' catumaxomab bl-użu ta' hin ta' infużjoni ta' 3 sigħat kontra 6 sigħat, hu b'mod ġenerali komparabbli fir-rigward tan-natura, frekwenza u severità. Żieda fil-frekwenza ta' xi reazzjonijiet avversi ġiet osservata fir-rigward tal-ghoti ta' 3 sigħat, inklużi tertir ta' bard u pressjoni baxxa (gradi 1 / 2), dijarea (il-gradi kollha) u gheja (grad 1 / 2).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

F'Tabella 1, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tal-organi. Il-gruppi tal-frekwenza huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati minn pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'catumaxomab

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni</i>	Infezzjoni.
<i>Mhux Komuni</i>	Erythaema induratum*, infezzjoni relatata mat-tagħmir*.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni hafna</i>	Anemija*, limfopenija, lewkoċitosi, newtrofilija.
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitopenija*, koagulopatija*.
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Komuni</i>	Sindrome ta' hruġ ta' cytokines*, sensitività eċċessiva*.
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' aptit* / anoreksja, deidratazzjoni*, ipokalemija, ipoalbuminemija, iponatremija*, ipokalcemija*, ipoproteinemija.
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Ansjetà, nuqqas ta' rqad.
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni</i>	Uġiġħ ta' ras, sturdament.
<i>Mhux Komuni</i>	Konvulżjoni*.
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	

<i>Komuni</i>	Sturdament.
Disturbi fil-qalb	
<i>Komuni</i>	Takikardija*, li tinkludi takikardija tas-sinus.
Disturbi vaskulari	
<i>Komuni</i>	<u>Pressjoni baxxa*</u> , <u>pressjoni gholja*</u> , fwawar.
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	<u>Dispnea*</u> , hrug ta' likwidu mill-plewra*, soghla.
<i>Mhux Komuni</i>	Emboliżmu pulmonari*, ipoksja*.
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni hafna</i>	<u>Ugigh addominali*</u> , <u>nawseja*</u> , <u>rimettar*</u> , <u>dijarea*</u> .
<i>Komuni</i>	Stitikezza*, dispepsja, nefha addominali, subileus*, gass, disturb gastriku, ileus*, mard tar-rifluss gastroesofagali, halq xott.
<i>Mhux Komuni</i>	Emorragija gastrointestinali*, ostruzzjoni intestinali*.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni</i>	Kolangite*, iperbilirubinemja.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
<i>Komuni</i>	Raxx*, eritema*, iperidrosi, hakk.
<i>Mhux Komuni</i>	Reazzjoni tal-ġilda*, dermatitè allergika*.
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni</i>	Ugigh fid-dahar, mijalgja, artralġja.
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
<i>Komuni</i>	Proteinurija.
<i>Mhux Komuni</i>	Insufficjenza renali akuta*.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
<i>Komuni hafna</i>	<u>Deni*</u> , <u>gheja kbira*</u> , <u>tertir ta' bard*</u> .
<i>Komuni</i>	Ugigh, astenja*, <u>Sindrome tar-rispons infjammatorju sistemiku*</u> , edema li tinkludi edema periferali*, deteriorament ġenerali tas-saħħa fizika*, ugigh fis-sider, marda qisha influwenza, telqa*, eritema fis-sit tal-kateter.
<i>Mhux Komuni</i>	Extravażazzjoni*, infjammazzjoni fis-sit tal-ghoti*,

* kienu rrapportati wkoll bhala reazzjoni avversa serja tal-medicina.

b'sinjal taħthom: ara sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula"

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Id-definizzjonijiet li ġejjin tal-kriterji tal-US National Cancer Institute (verżjoni 4.0) japplikaw: CTCAE grad 1 = hfief, CTCAE grad 2 = moderati, CTCAE grad 3 = severi, CTCAE grad 4 = ta' periklu għall-hajja

Sintomi relatati mal-hrug ta' cytokines b'intensitajiet oghla

F'5.1% tal-pazjenti, id-deni lahaq intensità ta' CTCAE ta' grad 3, kif kien il-każ bis-sindrome ta' hrug ta' cytokines (1.0%), tertir ta' bard (0.8%), nawseja (3.4%), rimettar (4.4%), qtugh ta' nifs (1.6%) u pressjoni baxxa/gholja (2.1%/0.8%). F'pazjent wiehed (0.1%) qtugh ta' nifs u fi 3 pazjenti (0.4%) pressjoni baxxa, ġew irrapportati b'intensità ta' CTCAE ta' grad 4. Sintomi ta' wġigh u deni jistgħu jittaffew jew jiġu evitati permezz tal-premedikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sindrome tar-Rispons Infjammatorju Sistemiku (SIRS)

Fi 3.8% tal-pazjenti, kienu osservati sintomi ta' SIRS fi zmien 24 siegħa wara l-infuzjoni b' catumaxomab. Fi tliet pazjenti (0.4%) giet osservata intensità ta' CTCAE ta' grad 4. Dawn ir-reazzjonijiet fiequ wara kura sintomatika.

Ugigh addominali

Fi 43.7% tal-pazjenti, l-ugigh addominali kien irrappurtat bhala reazzjoni avversa, li lahaq grad 3 f'8.2% tal-pazjenti, izda fiequ wara kura sintomatika.

Enzimi epatiċi

Żieda temporanja fl-enzimi epatiċi kienet komunament osservata wara l-ġhotti ta' Removab. B'mod ġenerali, il-bidliet fil-parametri tal-laboratorju ma kinux klinikament rilevanti u l-maġġoranza tagħhom irritornaw lura għal-linja bażi wara t-tmim tal-kura.

F'każ biss ta' żieda klinikament rilevanti jew persistenti, li dijanjosi jew terapija addizzjonali għandhom jiġu kkunsidrati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Pazjenti li kienu qed jirċievu doża ta' catumaxomab oghla minn dik rakkomandata, kellhom reazzjonijiet avversi iktar severi (grad 3).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali; Kodiċi ATC: L01XC09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Catumaxomab hu antikorp trifunzjonali monoklonali ta' ibridu tal-firien-ġrieden li hu speċifikament dirett kontra l-molekula tal-adeżjoni taċ-ċelluli epiteljali (EpCAM) u l-antigen CD3.

L-antigen EpCAM hu espress iżżejjed fuq il-biċċa l-kbira tal-karċinomi (Tabella 2). CD3 hu espress fuq ċelluli T maturi bħala komponent tar-riċettur taċ-ċelluli T. It-tielet sit tat-twaħħil funzjonali fir-reġjun Fc ta' catumaxomab jippermetti l-interazzjoni ma' ċelluli immuni aċċessorji permezz tar-riċetturi Fcγ.

Minhabba l-proprjetajiet tat-twaħħil ta' catumaxomab, iċ-ċelluli tat-tumur, iċ-ċelluli T u ċ-ċelluli immuni aċċessorji jersqu qrib xulxin. B'hekk, tiġi kkawżata immunoreazzjoni magħqda kontra ċ-ċelluli tat-tumur, li tinkudi mekkaniżmi differenti ta' azzjoni, bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, ċitotossicità medjata miċ-ċelluli dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC), ċitotossicità dipendenti fuq il-komplement (CDC) u fagocitosi. Dan jirrizulta fil-qerda taċ-ċelluli tat-tumur.

Tabella 2 Espressjoni EpCAM fl-iktar axxite rilevanti li tikkawża tipi ta' kanċer

Tip ta' Kanċer	Dejta mil-Letteratura		Dejta retrospettiva minn studju IP-CAT-AC-03
	Perċentwali ta' tumuri li jesprimu EpCAM	Perċentwali ta' effużjonijiet pożittivi ta' EpCAM	Perċentwali ta' effużjonijiet pożittivi ta' EpCAM
Ovarju	90-92	79-100	98
Gastriku	96	75-100	100
Tal-kolon	100	87-100	100
Pankreatiku	98	83-100	80
Tas-sider	45*-81	71-100	86
Endometrijali	94	100	100

*= kanċer lobulari tas-sider

Effetti farmakodinamiċi

L-attività ta' catumaxomab kontra t-tumur intweriet *in vitro* u *in vivo*. Il-qtil effettiv ta' ċelluli tat-tumur *in vitro* medjat minn catumaxomab, kien osservat għaċ-ċelluli fil-mira b'espressjoni għolja u

baxxa tal-antiġen EpCAM, indipendentement mit-tip tat-tumur primarju. L-attività *in vivo* ta' catumaxomab kontra t-tumur kienet ikkonfermata f' mudell tal-ġrieden kompromess b' mod immunoloġiku ta' karċinoma tal-ovarji, fejn l-iżvilupp tat-tumur kien ittardjat minn kura b' catumaxomab ġol-peritonew u ċelluli mononukleari fid-demmm periferali uman.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' catumaxomab intweriet f' żewġ studji kliniċi ta' fażi III. Pazjenti ta' orijini mhux Kawkasa ma kinux inkluzi f' dawn l-istudji kliniċi.

IP-REM-AC-01

Prova importanti hafna ta' fażi II/III, b' żewġ partijiet, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, open label, li saret fuq 258 pazjent b' axxite malinna sintomatika minhabba karċinomi pozittivi għal EpCAM, li minnhom 170 kienu ntgħażlu b' mod każwali għall-kura b' catumaxomab fil-parti tal-istudju li fiha ntgħażlu b' mod każwali. Dan l-istudju qabbel il-paraċentesi flimkien ma' catumaxomab *versus* il-paraċentesi wahidha (kontroll).

Catumaxomab inghata f' pazjenti fejn it-terapija standard ma kinitx disponibbli jew ma kinitx iktar possibbli, u li kellhom stat tal-prestazzjoni ta' Karnofsky ta' mill-inqas 60. Catumaxomab inghata bhala erba' infuzjonijiet ġol-peritonew b' dozi li jiżiedu ta' 10, 20, 50 u 150 mikrogramma f' jum 0, 3, 7 u 10 rispettivament (ara sezzjoni 4.2). Fi studju importanti hafna IP-REM-AC-01, 98.1% tal-pazjenti kienu rikoverati l-isptar għal medjan ta' 11-il jum.

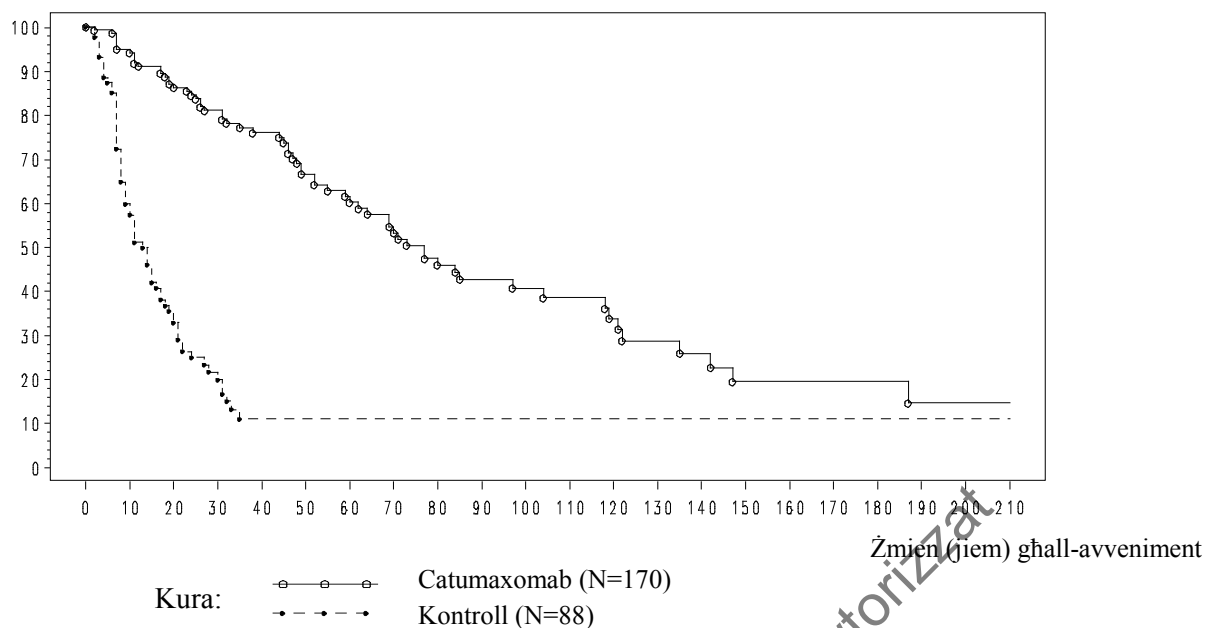
F' dan l-istudju, il-punt ahhari tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza minghajn titqib, li hu punt ahhari kompost definit bhala ż-żmien għall-ewwel htieġa ta' titqiba terapewtika tal-axxite jew il-mewt, skont liema minnhom sehh l-ewwel. Ir-rizultati għal sopravivenza minghajn titqib u ż-żmien għall-ewwel htieġa ta' titqiba terapewtika tal-axxite f' terminu ta' medjani u proporzjonijiet ta' periklu huma pprezentati f' Tabella 3. L-istimi Kaplan Meier għal ż-żmien għall-ewwel htieġa għal titqiba terapewtika tal-axxite huma mogħtija f' Figura 1.

Tabella 3 Rizultati tal-effikaċja (sopravivenza minghajn titqib u żmien għall-ewwel bżonn ta' titqiba terapewtika tal-axxite) ta' studju IP-REM-AC-01

Varjabbli	Paraċentesi + catumaxomab (N=170)	Paraċentesi (kontroll) (N=88)
Sopravivenza minghajn titqib		
Medjan ta' sopravivenza minghajn titqib (jiem)	44	11
95% CI għal medjan (jiem)	[31; 49]	[9; 16]
valur p (test log-rank)	< 0.0001	
Proporzjon tal-periklu (HR)	0.310	
95% CI għal HR	[0.228; 0.423]	
Żmien għall-ewwel htieġa ta' titqiba terapewtika tal-axxite		
Żmien medjan għall-ewwel htieġa għall-ewwel titqiba terapewtika tal-axxite	77	13
95% CI għal medjan (jiem)	[62; 104]	[9; 17]
valur p (log-rank test)	< 0.0001	
Proporzjon tal-periklu (HR)	0.169	
95% CI għal HR	[0.114; 0.251]	

Figura 1 Stimi Kaplan Meier għaż-żmien għall-ewwel hteġa għal titqiba terapewtika tal-axxite ta' studju 1.IP-REM-AC-01

Stima tal-Probabbiltà li Tkun Mingħajr Titqiba (%)



N: numru ta' pazjenti fi grupp ta' kura.

L-effikaċja tal-kura bil-paraċentesi u b'catumaxomab f'pazjenti b'axxite malinna minhabba karcinomi pozittivi għal EpCAM kienet superjuri b'mod statistikament sinifikanti minn dik bil-paraċentesi waħidha f'termini ta' sopravivenza mingħajr titqib u ż-żmien sal-ewwel bżonn ta' titqiba terapewtika tal-axxite.

Wara t-tlestija tal-istudju, il-pazjenti kienu osservati b'mod ulterjuri sal-aħħar ta' hajjithom biex jiġu evalwati r-riżultati dwar is-sopravivenza totali (Tabella 4).

Tabella 4 Sopravivenza totali ta' studju IP-REM-AC-01 fil-fażi ta' wara l-istudju

	Paraċentesi + catumaxomab (N=170)	Paraċentesi (kontroll) (N=88)
Proporzjon ta' periklu (HR)	0.798	
95% CI għal HR	[0.606; 1.051]	
Rata ta' sopravivenza wara 6 xhur	27.5%	17.1%
Rata ta' sopravivenza wara sena	11.4%	2.6%
Medjan ta' sopravivenza totali (jiem)	72	71
95% CI għal medjan (jiem)	[61; 98]	[54; 89]
valur p (log-rank test)	0.1064	

B'kollox, 45 minn 88 (51%) pazjent fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll qalbu t-tip ta' kura biex jiksbu kura attiva b'catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Dan l-istudju konfermatorju ta' fażi IIIB, b'zewġ partijiet, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open label, li sar fuq 219-il pazjent b'kanċer epiteljali b'axxite malinna sintomatika, li kienu jeħtieġu titqiba terapewtika għal axxite, s'tharreg il-kura b'catumaxomab flimkien ma' 25 mg ta' prednisolone bhala premedicina vs. catumaxomab waħdu. Catumaxomab ingħata bhala erba' infużjonijiet i.p. ta' 3 sigħat f'dozi ta' 10, 20, 50 u 150 mikrogramma f'jiem 0, 3, 7, u 10 rispettivament fiż-zewġ gruppi. Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet komparabbli għal dik tal-istudju importanti hafna.

Sabiex jiġi evalwat l-impatt tal-premedikazzjoni bi prednisolone fuq is-sigurtà u l-effikaċja, il-punt ahhari tas-sigurtà primarja “punteġġ ta’ sigurtà komposta” u l-punt ahhari tal-effikaċja koprimarju “sopravivenza mingħajr titqib” kienu mistharrġa.

Il-punteġġ tas-sigurtà komposta evalwa l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi ewlenin, deni, tqalligh, rimettar u wġiġh addominali fiż-żewġ gruppi ta’ kura. L-ġhoti ta’ prednisolone bhala premedikazzjoni ma rriżultax fi tnaqqis ta’ dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Il-punt ahhari tal-effikaċja primarja, sopravivenza mingħajr titqib, kien punt ahhari kompost definit bhala ż-żmien għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite jew il-mewt, skont liema minnhom sehh l-ewwel (identiku għall-istudju importanti hafna).

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja (sopravivenza mingħajr titqib u ż-żmien għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite) ta’ studju IP-CAT-AC-03

Varjabbli	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Pooled population (N=219)
Sopravivenza mingħajr titqib			
Medjan ta’ sopravivenza mingħajr titqib (jiem)	30	37	35
95% CI għal medjan (jiem)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
valur p (test log-rank)	0.402		
Proporzjon tal-periklu (HR)(Catumaxomab kontra Catumaxomab + Prednisolone)	1.130		
95% CI għal HR	[0.845; 1.511]		
Żmien għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite			
Żmien medjan għall-ewwel htieġa ta’ titqiba terapewtika tal-axxite	78	102	97
95% CI għal medjan (jiem)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
valur p (test log-rank)	0.599		
Proporzjon tal-periklu (HR) (Catumaxomab kontra Catumaxomab + Prednisolone)	0.901		
95% CI għal HR	[0.608; 1.335]		

Għal punt ahhari ta’ riferiment għall-effikaċja sekondarja, is-sopravivenza globali (Tabella 6) giet analizzata

Tabella 6 Sopravivenza globali ta’ studju IP-CAT-AC-03 fil-fażi ta’ wara l-istudju

	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Pooled population (N=219)
Medjan ta’ sopravivenza globali (jiem)	124	86	103
95% CI għal medjan (jiem)	[97.0; 169.0]	[72.0; 126.0]	[82; 133]
valur p (test log-rank)	0.186		
Proporzjon tal-periklu (HR) (Catumaxomab kontra Catumaxomab + Prednisolone)	1.221		
95% CI għal HR	[0.907 ;1.645]		

Immunogenicità

L-induzzjoni ta' antikorpi (HAMAs/HARAs) umani kontra l-murine (grieden u/jew il-firien) hi effett intrinsiku ta' antikorpi monoklonali tal-murine. Dejta kurrenti dwar catumaxomab miksuba minn studju ta' importanza kbira turi li 5.6% biss tal-pazjenti (7/124 pazjenti) kienu pozzittivi ghal HAMA qabel ir-4^{ba} infuzjoni. Il-HAMAs kienu prezenti f'94% tal-pazjenti xahar wara l-ahhar infuzjoni. Ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Pazjenti li żviluppaw HAMAs 8 ijiem wara l-kura b'catumaxomab urew riżultat kliniku ahjar, kif imkejjel permezz ta' sopravivenza minghajr titqib, żmien ghat-titqiba li jmiss u Sopravivenza Globali, meta mqabbla ma' pazjenti negattivi ghal HAMA.

Fi studju ta' vijabilità li evalwa ciklu sekondarju tal-infuzjoni i.p. li kien jikkonsisti minn 10, 20, 50 u 150 mikrogramma ta' catumaxomab fi 8 pazjenti b'axxite malinna minhabba karċinoma (IP-CAT-AC-04) ADA kien osservat fil-kampjuni kollha disponibbli ghal axxite u tal-plażma disponibbli waqt l-iscreening. Il-pazjenti baqgħu pozzittivi ghal ADA waqt il-fazi tal-kura u l-follow-up. Minkejja valuri tal-ADA eżistenti minn qabel il-pazjenti kollha rċievew l-4 infuzjonijiet kollha ta' catumaxomab. Iż-żmien medjan ghas-sopravivenza minghajr titqib kien ta' 47.5 jiem, iż-żmien medjan għall-ewwel titqiba terapewtika 60 jum u iż-żmien medjan ta' sopravivenza globali 406.5 jiem. Il-pazjenti kollha kellhom sintomi marbuta mal-mod kif jaġixxi catumaxomab bi profil ta' sigurtà paragonabbli fin-natura mal-ewwel ciklu ta' kura i.p. Ma giet osservata l-ebda reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' catumaxomab matul u wara erba' infuzjonijiet gol-peritoneu ta' 10, 20, 50 u 150 mikrogramma ta' catumaxomab kienet investigata fi 13-il pazjent b'axxite malinna sintomatika minhabba karċinomi pozzittivi ghal EpCAM.

Il-varjabilità bejn il-pazjenti kienet għolja. Il-medja ġeometrika tas- C_{max} tal-plażma kienet ta' madwar 0.5 ng/ml (medda minn 0 sa 2.3) u l-medja ġeometrika tal-AUC tal-plażma kienet ta' madwar 1.7 jiem*ng/ml (medda ta' < LLOQ (il-limitu t'isfel tal-kwantifikazzjoni) sa 13.5). Il-medja ġeometrika tal-*half-life* ($t_{1/2}$) tal-eliminazzjoni terminali apparenti tal-plażma kienet ta' madwar 2.5 jiem (medda 0.7 sa 17).

Catumaxomab seta' jkun osservat fil-fluwidu tal-axxite u fil-plażma. Il-koncentrazzjonijiet żdiedu man-numru ta' infuzjonijiet u d-dożi mogħtija fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti. Il-livelli fil-plażma kellhom tendenza li jonqsu wara li ntlahaq il-massimu wara kull doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma saru l-ebda studji.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-ghoti ta' catumaxomab f' mudelli tal-annimali ma rriżulta fl-ebda sinjali ta' tossiċità akuta anormali jew relatata mal-medicina, jew f' sinjali ta' intolleranza lokali fis-sit tal-injezzjoni/infuzjoni. Madankollu, dawn is-sejbiet għandhom valur limitat minhabba l-ispeċifità għolja ta' catumaxomab li tapplika ghal kull speċi.

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate

Citric acid monohydrate

Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara d-dilwizzjoni

Is-soluzzjoni ppreparata għall-infuzjoni hi kimikament u fiżikament stabbli għal 48 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C u għal 24 siegħa f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettingati kkontrollati u vverifikati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm fuq fi

0.5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni f'siringa mimlija għal-lest (hgieg ta' tip I, *siliconised*) bi planger-tapp (tal-lastku tal-bromobutyl) u sistema *luer lock* (polypropylene siliconised u polycarbonate) b'għatu tat-tarf (lastku tal-istyrene butadiene) b'kannula; daqs tal-pakkett ta' 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

Materjal u tagħmir meħtieġ

Il-komponenti li għejjin iridu jintużaw għad-dilwizzjoni u l-ghoti ta' Removab, għax Removab hu kompatibbli biss ma':

- siringi ta' 50 ml tal-polypropylene
- tubings tal-perfużjoni tal-polyethylene b'dijametru intern ta' 1 mm u tul ta' 150 cm
- valvoli tal-infuzjoni/konnessjonijiet Y tal-polycarbonate
- kateters tal-polyurethane bi jew mingħajr kisja tas-silicon

Flimkien ma' dan, dawn li għejjin huma meħtieġa:

- Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni
- Pompa tal-perfużjoni li taħdem bi preċiżjoni

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni qabel l-ghoti

Removab għandu jkun ippreparat minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika adattata. Il-wieċ ta' barra tas-siringa mimlija għal-lest mhuwiex sterili.

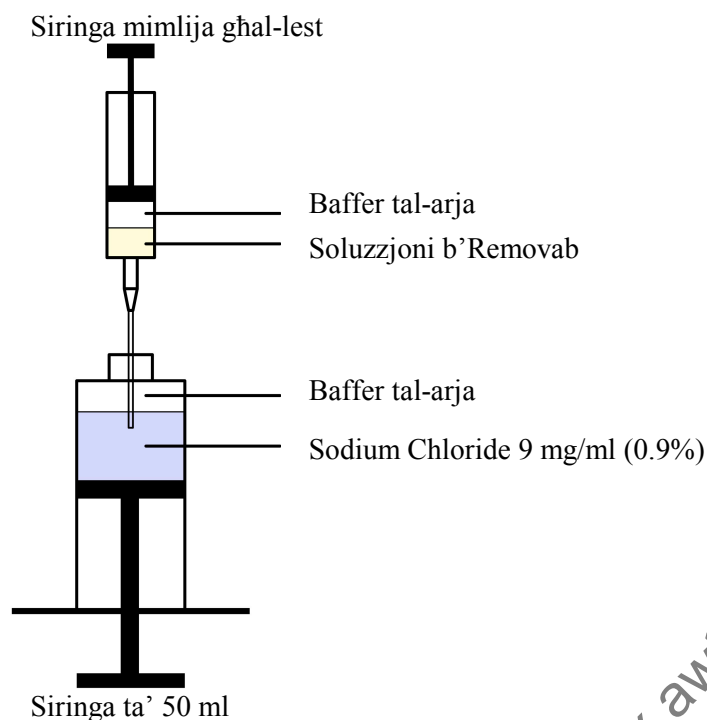
- Ibbażat fuq id-doża, l-ammont adattat ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jingħibed b'siringa ta' 50 ml (Tabella 7).

- Baffer tal-arja addizzjonali ta' mill-inqas 3 ml hu inkluz fis-siringa ta' 50 ml.
- L-ghatu tat-tarf jitneħha minn fuq is-siringa mimlija għal-lest ta' Removab, bit-tarf tas-siringa jħares 'il fuq.
- Il-kannula inkluz titwahħal mas-siringa mimlija għal-lest ta' Removab. Għal kull siringa tintuza kannula ġdida.
- Il-kannula tas-siringa mimlija għal-lest tiddahħal minn ġol-ftuħ tas-siringa tal-perfużjoni ta' 50 ml biex b'hekk il-kannula tkun mghaddsa fis-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) (Figura 2).
- Il-kontenut kollu tas-siringa (il-konċentrat ta' Removab flimkien mal-baffer tal-arja) jiġi injettat minn ġos-siringa mimlija għal-lest direttament għal ġos-soluzzjoni għall-injezzjoni tas-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).
- Il-lastta tal-plańġer M'GHANDHIEX tingħbed lura biex tlahlah is-siringa mimlija għal-lest, biex tevita l-kontaminazzjoni u biex tiżgura li johroġ l-ammont li suppost ikun injettat.
- Is-siringa ta' 50 ml tingħalaq b'ghatu u tiċċaqlaq bil-mod biex thawwad is-soluzzjoni. Kwalunkwe bziezaq tal-arja jitneħhew minn ġos-siringa ta' 50 ml.
- L-isticker li jista' jittqaxxar, li hu pprovdut fuq in-naħa ta' ġewwa tal-kaxxa tal-kartun ta' Removab, li juri l-kitba "Removab dilwit. Uzu għal ġol-peritonew biss." irid ikun imwahħal mas-siringa ta' 50 ml li jkun fiha s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-peritonew ta' Removab dilwit. Din hi miżura ta' prekawżjoni biex jiġi żgurat li Removab jingħata bħala infużjoni biss permezz tar-rotta tal-ġhoti ġol-peritonew.
- Is-siringa ta' 50 ml tiddahħal fil-pompa tal-infużjoni.

Tabella 7 Preparazzjoni tas-soluzzjoni ta' Removab għall-infużjoni ġol-peritonew

Numru tal-infużjoni/ Doża	Numru ta' siringi mimlija għal-lest b'Removab		Volum totali ta' konċentrat ta' Removab għal soluzzjoni għall-infużjoni.	Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni	Volum finali għall-ġhoti
	Siringa mimlija għal-lest b'10 mikrogrammi	Siringa mimlija għal-lest b'50 mikrogramma			
1 ^{el} infużjoni 10 mikrogrammi	1		0.1 ml	10 ml	10.1 ml
2 ⁿⁱ infużjoni 20 mikrogramma	2		0.2 ml	20 ml	20.2 ml
3 ^{et} infużjoni 50 mikrogramma		1	0.5 ml	49.5 ml	50 ml
4 ^{ba} infużjoni 150 mikrogramma		3	1.5 ml	48.5 ml	50 ml

Figura 2 Stampa li turi t-trasferiment ta' Removab mis-siringa mimlija ghal-lest ghas-siringa ta' 50 ml



Kif jinghata

Il-kateter għall-ghoti ġol-peritonew għandu jitpoġġa fil-post taht gwida ultrasonika minn tabib b'esperjenza fi proċeduri tal-ghoti ġol-peritonew. Il-kateter jintuża għat-tneħħija ta' likwidu mill-axxite u għall-infuzjoni ta' Removab dilwit u soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Hu rakkomandat li l-kateter jibqa' fil-kavità addominali matul il-perjodu kollu tal-kura. Jista' jitneħħa fil-jum wara l-aħhar infuzjoni.

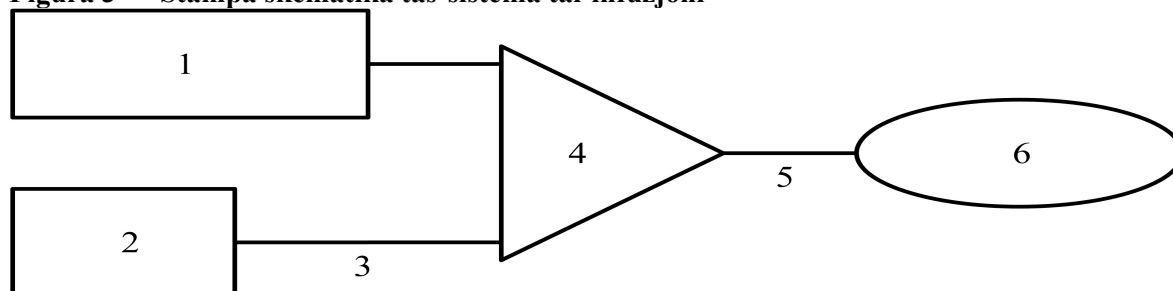
Qabel kull għoti ta' Removab, il-fluwidu tal-axxite għandu jitneħħa sakemm ikun hemm il-waqfien spontanju tal-fluss jew sollied mis-sintomi (ara sezzjoni 4.4). Sussegwentement, qabel kull għoti ta' Removab, 500 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għandha tinghata permezz ta' infuzjoni biex tappoġġja d-distribuzzjoni tal-antikorp fil-kavità addominali.

Removab għandu jinghata ġol-peritonew fuq hin ta' infuzjoni ta' mill-inqas 3 sigħat permezz ta' sistema ta' pompa għal infuzjoni kostanti kif deskritt hawn taht:

- Is-siringa ta' 50 ml li jkun fiha s-soluzzjoni għall-infuzjoni dilwita ta' Removab tiġi installata fil-pompa li taħdem bi preċiżjoni.
- It-tagħmir tat-tubing tal-perfuzjoni konness tal-pompa li taħdem bi preċiżjoni jimtela għal-lest bis-soluzzjoni dilwita ta' Removab għall-infuzjoni. Għandu jintuża tubing tal-perfuzjoni b'dijametru intern ta' 1 mm u tul ta' 150 ċm.
- It-tubing tal-perfuzjoni jitwaħħal mal-konnessjoni Y.
- Flimkien ma' kull għoti ta' Removab, aġti infuzjoni ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 250 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) permezz ta' valv tal-infuzjoni/konnessjoni Y fil-lead tal-perfuzjoni tal-kateter.
- Il-velocità tal-pompa tiġi aġġustata skont il-volum li jkun ser jinghata u l-hin skedat tal-infuzjoni.
- Meta s-siringa ta' 50 ml li jkun fiha s-soluzzjoni għall-infuzjoni dilwita ta' Removab tkun vojta, tinbidel ma' siringa ta' 50 ml li jkun fiha 20 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) sat-tmiem tal-hin skedat tal-infuzjoni biex inehhu l-volum 'mejjet' fil-lead tal-perfuzjoni (madwar 2 ml) taht kundizzjonijiet mhux mibdula. Il-bqija tas-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jista' jintrema.

- Il-kateter jinżamm maghluq sal-infużjoni li jkun imiss.
- Fil-jum ta' wara l-ahhar infużjoni, jitneħħa l-likwidu tal-axxite sakemm il-waqfien spontanju tal-fluss isehh. Sussegwentement, il-kateter jista' jitneħħa.

Figura 3 Stampa skematika tas-sistema tal-infużjoni



- 1 250 ml Sodium Chloride 9 mg/ml (0.9%)
- 2 Soluzzjoni ta' Removab għal infużjoni i.p.
- 3 Tubing tal-Perfużjoni (1 mm dijametru intern, 150 ċm tul)
- 4 Valv ta-infużjoni
- 5 Lead tal-Perfużjoni
- 6 Kateter

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/512/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 t'April 2009
Data tal-ahhar tiġdid: 18 Dicembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA
UMANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-JIRUĠ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Trion Pharma GmbH
Frankfurter Ring 193a
DE-80807 Munich
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna: Removab 10 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Removab 10 mikrogrammi konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
catumaxomab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 10 mikrogrammi ta' catumaxomab* f' soluzzjoni ta' 0.1 ml, li tikkorrispondi għal 0.1 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate, citric acid monohydrate, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
1 siringa mimlija għal-lest.
1 kannula sterili

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-peritonew biss, wara d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/512/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja: Removab 10 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Removab 10 mikrogrammi konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
catumaxomab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neovii Biotech GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

1 siringa mimlija għal-lest.

Użu għal ġol-peritonew biss, wara d-dilwizzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Prodotti medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Siringa mimlija għal-lest: Removab 10 mikrogrammi

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Removab 10 mikrogrammi konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
catumaxomab
Użu għal ġol-peritonew biss, wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.1 ml

6. OHRAJN

Neovii Biotech GmbH

Prodott mediċinali m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna: Removab 50 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Removab 50 mikrogramma konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
catumaxomab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest fiha 50 mikrogramma ta' catumaxomab* f' soluzzjoni ta' 0.5 ml, li
tikkorrispondi għal 0.1 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate, citric acid monohydrate, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
1 siringa mimlija għal-lest.
1 kannula sterili

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-peritonew biss, wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/512/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja: Removab 50 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Removab 50 mikrogramma konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
catumaxomab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Neovii Biotech GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

1 siringa mimlija għal-lest.

Użu għal ġol-peritonew biss, wara d-dilwizzjoni. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Prodotti medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Siringa mimlija għal-lest: Removab 50 mikrogramma

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Removab 50 mikrogramma konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
catumaxomab
Użu għal ġol-peritonew biss, wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Neovii Biotech GmbH

Prodott mediċinali m'għadux awtorizzat

**KITBA TA' TWISSIJA GHALL-ISTICKER LI JISTA' JITQAXXAR LI JRID IKUN
IMWAHHAL MAS-SIRINGA TA' 50ML LI JKUN FIHA S-SOLUZZJONI GHALL-
INFUZZJONI TA' REMOVAB DILWIT**

(Parti mill-Kartuna ta' Barra)

Removab dilwit.

Uzu għal ġol-peritonew biss.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Removab 10 mikrogrammi konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Catumaxomab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Removab u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Removab
3. Kif għandek tuża Removab
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Removab
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Removab u għalxiex jintuża

Removab fih is-sustanza attiva catumaxomab, antikorp monoklonali. Dan jagħraf proteina fuq il-wieċ taċ-ċelluli tal-kanċer u jharreg liċ-ċelluli immuni biex jeqirduhom.

Removab jintuża biex jikkura axxite malinna meta l-kura standard ma tkunx disponibbli jew ma tkunx iktar possibbli. L-axxite malinna hi akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-ispazju addominali (kavità tal-peritoneu) li tirriżulta minn ċerti tipi ta' kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Removab

Tużax Removab

- jekk inti allergiku għal catumaxomab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal proteini murine (li ġejjin mill-ġrieden jew mill-firien)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek qabel ma tuża Removab. Hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi sintomu minn dawn li ġejjin:

- fluwidu li jkun ingemgħa fil-kavità addominali u ma jkunx tneħħa
- idejk jew saqajk keshin, mejt, diffikultà biex tagħmel l-awrina, zieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb, u dgħjufija (sintomi ta' volum baxx ta' demm)
- zieda fil-piż, dgħjufija, qtugħ ta' nifs u żamma ta' fluwidu (sintomi ta' livelli baxxi ta' proteini fid-demm)
- sturdament jew iħossok hażin (sintomi ta' pressjoni tad-demm baxxa)
- problemi tal-qalb u fiċ-ċirkolazzjoni
- problemi tal-kliwi jew tal-fwied.
- infezzjoni.

Qabel ma tibda tiehu Removab it-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-:

- Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI), li jiddependi mit-tul u l-piż tiegħek

- Indiči ta' Karnofsky, kejl tal-istat tal-prestazzjoni ġenerali tiegħek
Jehtieg li jkollok BMI ta' iktar minn 17 (wara t-tnehhija tal-fluwidu tal-axxite) u Indiči ta' Karnofsky ta' iktar minn 60 biex tkun tista' tuża din il-medicina.

Effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni u mal-uġiġ addominali huma komuni ħafna (ara sezzjoni 4).
Se tinghata medicini oħra biex tnaqqas id-deni, uġiġ jew infjammazzjoni kkawżati minn Removab (ara sezzjoni 3).

Tfal u adolexxenti

Removab m'għandux jintuża fit-tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Medicini oħra u Removab

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Tqala u treddiġ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. M'għandekx tuża Removab jekk inti tqila, ħlief jekk dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok effetti sekondarji bħal sturdament jew tertir ta' bard waqt jew wara l-ghoti, m'għandekx issuq jew tuża magni sakemm dawn is-sintomi jgħibu.

3. Kif għandek tuża Removab

Ser tinghata Removab taħt is-supervizjoni ta' tabib ikkwalifikat b'esperjenza fil-kura tal-kanċer. Wara l-infuzjoni b'Removab, inti ser tiġi osservat/a kif jiddeciedi t-tabib tiegħek.

Qabel tibda, u matul il-kura b'Removab, ser tinghata medicini oħra biex tnaqqas id-deni, uġiġ jew infjammazzjoni kkawżati minn Removab.

Removab jinghata bħala 4 infuzjonijiet ġol-peritonew b'doża li tizdied (10, 20, 50 u 150 mikrogramma), separata b'mill-inqas interval ta' jumejn mingħajr ebda infuzjoni (pereżempju se tirċievi infuzjoni f'jum 0, 3, 7, 10). L-infuzjoni għandha tinghata b'rata kostanti b'tul ta' hin ta mill-inqas 3 sigħat. Il-perjodu totali tal-kura m'għandux jaqbez 1-20 ġurnata.

Ser jitpoġġa kateter fl-ispazju addominali (ġol-peritonew) tiegħek għall-perjodu kollu tal-kura, sal-jum tal-aħħar infuzjoni tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji l-aktar komuni ta' Removab huma effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni u effetti sekondarji marbuta mas-sistema gastrointestinali (l-istonku u l-imsaren)

Effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni

Waqt u wara l-infuzjoni b'Removab aktar minn pazjent 1 minn kull 10 (komuni ħafna) probabbilment ser ikollu xi effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni. L-aktar effetti sekondarji komuni, li l-maġġoranza tagħhom jkunu minn ħfief sa moderati huma d-deni, sirdat, dardir u rimettar.

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jnaqqas ir-rata tal-infuzjoni ta' Removab jew jaghtik kura addizzjonali sabiex inaqqas dawn is-sintomi.

Kumpless ta' sintomi li jinkludu l-qalb tħabbat b'mod mghaġġel hafna, deni u qtugh ta' nifs jistgħu jiżviluppaw f'4 minn kull 100 pazjent. Dawn is-sintomi ġeneralment isehhu fi żmien 24 siegħa wara infuzjoni b'Removab u jistgħu jsiru ta' theddida għal hajja imma jistgħu jiġu kkurati tajjeb b'terapija addizzjonali.

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, kellem lil tabib minnufih, peress li dawn l-effetti sekondarji jehtiegu attenzjoni u kura immedjati.

Effetti sekondarji marbuta mas-sistema gastrointestinale

Reazzjonijiet gastrointestinali bhal uġiġ addominali, thossok imdardar, rimettar u dijarea jistgħu jsehhu f'aktar minn 1 f'kull 10 pazjenti (komuni hafna), imma huma fil-biċċa l-kbira tagħhom minn ħfief sa moderati u jirrispondu tajjeb għal kura addizzjonali.

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jnaqqas ir-rata tal-infuzjoni ta' Removab jew jaghtik kura addizzjonali sabiex inaqqas dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji serji ohra

Effetti sekondarji serji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'kull 10):

- Gheja

Effetti sekondarji serji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Nuqqas ta' aptit
- Deidratazzjoni
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demem (anemija)
- Tnaqqis fil-livelli ta' kalċju u sodju
- Tahbit tal-qalb mghaġġel hafna
- Pressjoni tad-demem għolja jew baxxa
- Uġiġ addominali akkompanjat minn diffikultà jew imblokk biex tipporga, stitikezza
- Qtugh ta' nifs
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmun li tikkawża wġiġ fis-sider u qtugh ta' nifs
- Infjammazzjoni tal-kanali tal-bila
- Ħmura tal-ġilda, raxx
- Tahbit tal-qalb mghaġġel hafna, deni, qtugh ta' nifs, hass hazin jew mejt.
- Kumpless ta' reazzjonijiet minħabba l-ħruġ ta' medjaturi ta' infjammazzjoni
- Kundizzjoni ta' stat ġenerali tas-saħħa li tmur għall-aġħar, ġeneralment thossok ma tiflaħx u dgħajjef
- Żamma ta' fluwidu
- Sensittività eċċessiva

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Nefhiet taht il-ġilda fuq in-naħa ta' wara tar-riglejn li jistgħu jiżviluppaw f'feriti u jhallu ċikatriċi
- Infjammazzjoni u wġiġ jew ħruq u tingiż fiż-żona madwar il-kateter
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem, problemi bl-emboli tad-demem
- Ħruġ ta' demem fl-istonku jew fl-imsaren, muri bir-rimettar ta' demem jew li tagħmel ippurgar aħmar jew iswed
- Reazzjoni tal-ġilda, reazzjoni allergika severa tal-ġilda (dermatite)
- Aċċessjonijiet
- Problemi fil-pulmun li jinkludu embolu tad-demem fil-pulmun
- Livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demem
- Problemi serji tal-kliewi
- Extravażazzjoni (tnixxija aċċidentali tal-prodott mediċinali, moghti mis-sistema tal-kateter ġol-peritonew, għal got-tessut tal-madwar)

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr. Xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu jehtieġu attenzjoni medika.

Effetti sekondarji oħrajn

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 10):

- Uġiġh
- Tnaqqis jew żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fil-livelli ta' potassium fid-demmm
- Tnaqqis fil-livelli tal-proteini fid-demmm
- Żieda tal-bilirubina fid-demmm
- Thoss kollox idur bik
- Indiġestjoni, problemi fl-istonku, qrusa fl-istonku, thossok minfuħ, ikollok il-gass, ħalq xott
- Sintomi bħall-influwenza
- Sturdament jew uġiġh ta' ras
- Uġiġh fis-sider
- Żieda fl-ammont ta' għaraq
- Infezzjonijiet
- Żieda fil-livelli ta' proteini fl-awrina
- Uġiġh fid-dahar, uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi
- Thossok ansjuż u jkollok diffikultà biex torqod
- Raxx bil-ħakk jew urtikarja
- Ħmura tal-ġilda fiż-żona madwar il-kateter
- Fwawar
- Soghla

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Removab

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni ppreparata għall-infuzjoni għandha tintuża immedjatement.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Removab

- Is-sustanza attiva hi catumaxomab (10 mikrogrammi f' 0.1 ml, li jikkorrispondu għal 0.1 mg/ml).
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate, citric acid monohydrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Removab u l-kontenut tal-pakkett

Removab hu pprezentat bhala koncentrat ghal soluzzjoni għall-infuzjoni ċar u bla kulur f' siringa mimlija għal-lest b' kannula. Daqs tal-pakkett ta' 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Għal informazzjoni dwar id-dilwizzjoni u l-ġhoti ta' Removab jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 6.6 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) li hu inkluż f' kull pakkett ta' Removab 10 mikrogrammi u Removab 50 mikrogramma, rispettivament.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Removab 50 mikrogramma konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Catumaxomab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Removab u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Removab
3. Kif għandek tuża Removab
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Removab
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Removab u għalxiex jintuża

Removab fih is-sustanza attiva catumaxomab, antikorp monoklonali. Dan jagħraf proteina fuq il-wieċ taċ-ċelluli tal-kanċer u jharreg liċ-ċelluli immuni biex jeqirduhom.

Removab jintuża biex jikkura axxite malinna meta l-kura standard ma tkunx disponibbli jew ma tkunx iktar possibbli. L-axxite malinna hi akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-ispazju addominali (kavità tal-peritoneu) li tirriżulta minn ċerti tipi ta' kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Removab

Tużax Removab

- jekk inti allergiku għal catumaxomab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal proteini murine (li ġejjin mill-grieden jew mill-firien)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek qabel ma tuża Removab. Hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi sintomu minn dawn li ġejjin:

- fluwidu li jkun ingemgħa fil-kavità addominali u ma jkunx tneħħa
- idejk jew saqajk keshin, mejt, diffikultà biex tagħmel l-awrina, zieda fir-rata tat-tahbit tal-qalb, u dgħjufija (sintomi ta' volum baxx ta' demm)
- zieda fil-piż, dgħjufija, qtugħ ta' nifs u żamma ta' fluwidu (sintomi ta' livelli baxxi ta' proteini fid-demm)
- sturdament jew iħossok hażin (sintomi ta' pressjoni tad-demm baxxa)
- problemi tal-qalb u fiċ-ċirkolazzjoni
- problemi tal-kliwi jew tal-fwied.
- infezzjoni.

Qabel ma tibda tiehu Removab it-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-:

- Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI), li jiddependi mit-tul u l-piż tiegħek

- Indiċi ta' Karnofsky, kejl tal-istat tal-prestazzjoni ġenerali tiegħek
Jehtieg li jkollok BMI ta' iktar minn 17 (wara t-tnehhija tal-fluwidu tal-axxite) u Indiċi ta' Karnofsky ta' iktar minn 60 biex tkun tista' tuża din il-medicina.

Effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni u mal-uġiġ addominali huma komuni ħafna (ara sezzjoni 4).
Se tinghata medicini oħra biex tnaqqas id-deni, uġiġ jew infjammazzjoni kkawżati minn Removab (ara sezzjoni 3).

Tfal u adolexxenti

Removab m'għandux jintuża fit-tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

Medicini oħra u Removab

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Tqala u treddiġ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. M'għandekx tuża Removab jekk inti tqila, ħlief jekk dan ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk ikollok effetti sekondarji bħal sturdament jew tertir ta' bard waqt jew wara l-ghoti, m'għandekx issuq jew tuża magni sakemm dawn is-sintomi jgħibu.

3. Kif għandek tuża Removab

Ser tinghata Removab taħt is-supervizjoni ta' tabib ikkwalifikat b'esperjenza fil-kura tal-kanċer. Wara l-infuzjoni b'Removab, inti ser tiġi osservat/a kif jiddeciedi t-tabib tiegħek.

Qabel tibda, u matul il-kura b'Removab, ser tinghata medicini oħra biex tnaqqas id-deni, uġiġ jew infjammazzjoni kkawżati minn Removab.

Removab jinghata bħala 4 infuzjonijiet ġol-peritonew b'doża li tizdied (10, 20, 50 u 150 mikrogramma), separata b'mill-inqas interval ta' jumejn mingħajr ebda infuzjoni (pereżempju se tirċievi infuzjoni f'jum 0, 3, 7, 10). L-infuzjoni għandha tinghata b'rata kostanti b'tul ta' hin ta mill-inqas 3 sigħat. Il-perjodu totali tal-kura m'għandux jaqbez l-20 ġurnata.

Ser jitpoġġa kateter fl-ispazju addominali (ġol-peritonew) tiegħek għall-perjodu kollu tal-kura, sal-jum tal-aħħar infuzjoni tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji l-aktar komuni ta' Removab huma effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni u effetti sekondarji marbuta mas-sistema gastrointestinali (l-istonku u l-imsaren)

Effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni

Waqt u wara l-infuzjoni b'Removab aktar minn pazjent 1 minn kull 10 (komuni ħafna) probabbilment ser ikollu xi effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni. L-aktar effetti sekondarji komuni, li l-maġġoranza tagħhom jkunu minn ħfief sa moderati huma d-deni, sirdat, dardir u rimettar.

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jnaqqas ir-rata tal-infuzjoni ta' Removab jew jaghtik kura addizzjonali sabiex inaqqas dawn is-sintomi.

Kumpless ta' sintomi li jinkludu l-qalb tħabbat b'mod mghaġġel hafna, deni u qtugh ta' nifs jistgħu jiżviluppaw f'4 minn kull 100 pazjent. Dawn is-sintomi ġeneralment isehhu fi żmien 24 siegħa wara infuzjoni b'Removab u jistgħu jsiru ta' theddida għal hajja imma jistgħu jiġu kkurati tajjeb b'terapija addizzjonali.

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, kellem lil tabib minnufih, peress li dawn l-effetti sekondarji jehtiegu attenzjoni u kura immedjata.

Effetti sekondarji marbuta mas-sistema gastrointestinale

Reazzjonijiet gastrointestinali bhal uġiġ addominali, thossok imdardar, rimettar u dijarea jistgħu jsehhu f'aktar minn 1 f'kull 10 pazjenti (komuni hafna), imma huma fil-biċċa l-kbira tagħhom minn h'ief sa moderati u jirrispondu tajjeb għal kura addizzjonali.

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jnaqqas ir-rata tal-infuzjoni ta' Removab jew jaghtik kura addizzjonali sabiex inaqqas dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji serji ohra

Effetti sekondarji serji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'kull 10):

- Gheja

Effetti sekondarji serji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Nuqqas ta' aptit
- Deidratazzjoni
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demem (anemija)
- Tnaqqis fil-livelli ta' kalċju u sodju
- Tahbit tal-qalb mghaġġel hafna
- Pressjoni tad-demem għolja jew baxxa
- Uġiġ addominali akkompanjat minn diffikultà jew imblokk biex tipporga, stitikezza
- Qtugh ta' nifs
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-pulmun li tikkawża wġiġ fis-sider u qtugh ta' nifs
- Infjammazzjoni tal-kanali tal-bila
- Hmura tal-ġilda, raxx
- Tahbit tal-qalb mghaġġel hafna, deni, qtugh ta' nifs, hass hazin jew mejt.
- Kumpless ta' reazzjonijiet minhabba l-hruġ ta' medjaturi ta' infjammazzjoni
- Kundizzjoni ta' stat ġenerali tas-sahha li tmur għall-agħar, ġeneralment thossok ma tiflaħx u dgħajjef
- Żamma ta' fluwidu
- Sensittività eċċessiva

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Nefhiet taht il-ġilda fuq in-naħa ta' wara tar-riglejn li jistgħu jiżviluppaw f'feriti u jhallu ċikatriċi
- Infjammazzjoni u wġiġ jew hruq u tingiż fiż-żona madwar il-kateter
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem, problemi bl-emboli tad-demem
- Hruġ ta' demem fl-istonku jew fl-imsaren, muri bir-rimettar ta' demem jew li tagħmel ippurgar ahmar jew iswed
- Reazzjoni tal-ġilda, reazzjoni allergika severa tal-ġilda (dermatite)
- Aċċessjonijiet
- Problemi fil-pulmun li jinkludu embolu tad-demem fil-pulmun
- Livelli baxxi ta' ossiġnu fid-demem
- Problemi serji tal-kliewi
- Extravażazzjoni (tnixxija aċċidentali tal-prodott mediċinali, moghti mis-sistema tal-kateter ġol-peritonew, għal got-tessut tal-madwar)

Jekk sintomi bhal dawn isehhu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr. Xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu jehtieġu attenzjoni medika.

Effetti sekondarji oħrajn

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 10):

- Uġiġh
- Tnaqqis jew żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fil-livelli ta' potassium fid-demmm
- Tnaqqis fil-livelli tal-proteini fid-demmm
- Żieda tal-bilirubina fid-demmm
- Thoss kollox idur bik
- Indigestjoni, problemi fl-istonku, qrusa fl-istonku, thossok minfuħ, ikollok il-gass, ħalq xott
- Sintomi bħall-influenza
- Sturdament jew uġiġh ta' ras
- Uġiġh fis-sider
- Żieda fl-ammont ta' għaraq
- Infezzjonijiet
- Żieda fil-livelli ta' proteini fl-awrina
- Uġiġh fid-dahar, uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi
- Thossok ansjuż u jkollok diffikultà biex torqod
- Raxx bil-ħakk jew urtikarja
- Ħmura tal-ġilda fiż-żona madwar il-kateter
- Fwawar
- Soghla

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Removab

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni ppreparata għall-infuzjoni għandha tintuża immedjatement.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Removab

- Is-sustanza attiva hi catumaxomab (50 mikrogramma f'0.5 ml, li jikkorrispondu għal 0.1 mg/ml).
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate, citric acid monohydrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Removab u l-kontenut tal-pakkett

Removab hu pprezentat bhala koncentrat ghal soluzzjoni għall-infuzjoni ċar u bla kulur f' siringa mimlija għal-lest b'kannula. Daqs tal-pakkett ta' 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Għal informazzjoni dwar id-dilwizzjoni u l-ġhoti ta' Removab jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 6.6 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) li hu inkluż f'kull pakkett ta' Removab 10 mikrogrammi u Removab 50 mikrogramma, rispettivament.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX IV

RAĠUNIJET GHAL TIĠDID ADDIZZJONALI WIEHED

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

- **Raġunijiet għal tiġdid addizzjonali wiehed**

Ibbażat fuq id-dejta li saret disponibbli minn meta nġhatat l-ewwel Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, il-Kumitat dwar Prodotti Mediciċinali għall-Użu Uman (CHMP) jikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Removab għadu pożittiv, iżda jikkunsidra li l-profil tas-sigurtà tiegħu għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għar-raġunijiet li ġejjin:

- Inċertezza fl-għarfien dwar l-effetti rari mhux favorevoli, billi d-database dwar is-sigurtà għadha limitata hafna minhabba n-numru baxx ta' pazjenti kkurati b'Removab.

Għalhekk, ibbażat fuq il-profil tas-sigurtà ta' Removab, li jehtieg is-sottomissjoni ta' PSURs kull sena, is-CHMP ikkonkluda li l-MAH għandu jissottometti applikazzjoni addizzjonali wahda għat-tiġdid fi żmien 5 snin.

Prodott mediciċinali li m'għadux awtorizzati