

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Removab 10 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte inneholder 10 mikrogram catumaksomab* i 0,1 ml oppløsning, tilsvarende 0,1 mg/ml.

*et rotte-mus hybrid IgG2-monoklonalt antistoff som er produsert i en rotte-mus hybrid-hybridom cellelinje

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Removab er indisert for intraperitoneal behandling av maligne ascites hos voksne med EpCAM-positive karsinomer, der standardbehandling ikke er tilgjengelig eller ikke lenger er aktuell.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Removab må administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruken av antineoplastiske legemidler.

Dosering

Før den intraperitoneale infusjonen anbefales en premedikasjon med analgetiske / antipyretiske / ikke-steroider antiflogistiske legemidler (se pkt. 4.4).

Tidsplanen for dosering av Removab inneholder følgende fire intraperitoneale infusjoner:

Første dose	10 mikrogram på dag 0
Andre dose	20 mikrogram på dag 3
Tredje dose	50 mikrogram på dag 7
Fjerde dose	150 mikrogram på dag 10

Removab må administreres som intraperitoneal infusjon med konstant hastighet, med en infusjonstid på minst 3 timer. I kliniske studier ble infusjonstider på 3 timer og 6 timer undersøkt. For den første av de fire dosene kan en infusjonstid på 6 timer vurderes, avhengig av pasientens helsetilstand. Det må ligge et tidsrom på minst to infusjonsfrie kalenderdager mellom infusjonsdagene. Tidsrommet mellom infusjonsdagene kan forlenges dersom det oppstår relevante bivirkninger. Den samlede behandlingsperioden bør ikke overskride 20 dager.

Overvåkning

Adekvat overvåkning av pasienten anbefales etter avsluttet Removab-infusjon. I hovedstudien ble pasientene overvåket i 24 timer etter hver infusjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med redusert leverfunksjon av en alvorlighetsgrad høyere enn moderat og / eller med mer enn 70 % av leveren metastasert og / eller trombose / obstruksjon av vena porta har ikke vært gjenstand for undersøkelse. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter en grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4).

Redusert nyrefunksjon

Pasienter med redusert nyrefunksjon av en alvorlighetsgrad høyere enn lett har ikke vært gjenstand for undersøkelser. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter en grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Removab i den pediatrike populasjonen ved den godkjente indikasjonen.

Administrasjonsmåte

Removab må **bare** administreres som **intraperitoneal infusjon**.

Removab **må ikke** administreres som intraperitoneal bolus eller via annen administrasjonsvei.

Du finner informasjon om perfusjonssystemet som skal brukes i pkt. 4.4.

Forholdsregler for administrering av dette legemidlet

Før administrering fortynnes Removab konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Den fortynnete Removab-oppløsningen administreres deretter intraperitonealt som infusjon med konstant hastighet ved hjelp av et adekvat pumpesystem.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet for administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor murine (rotte og / eller mus) proteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Removab **må ikke** administreres som bolus, eller via noen annen administrasjonsvei enn intraperitonealt.

Symptomer relatert til frigivelse av cytokiner

Etttersom frigivelse av proinflammatoriske og cytotoxiske cytokiner initieres av at catumaksomab bindes til immun- og tumorceller, er det svært ofte rapportert kliniske symptomer som er relatert til cytokiner, for eksempel feber, kvalme, oppkast og frysninger, under og etter administrering av Removab (se pkt. 4.8). Dyspné og hypo-/hypertensjon observeres ofte. I kliniske studier av pasienter med maligne ascites ble det rutinemessig administrert 1 000 mg paracetamol intravenøst for Removab-infusjonen for å kontrollere smerter og pyreksi. Til tross for denne premedikasjonen har pasienter opplevd de bivirkningene som er beskrevet ovenfor, med en intensitet på opptil grad 3 i henhold til «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE) til det nasjonale kreftinstituttet i USA, versjon 3.0. Annen eller ekstra standard premedikasjon med analgetiske / antipyretiske / ikke-steroider antiflogistiske legemidler anbefales.

Systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS) som også er vanlig på grunn av virkningsmekanismen til catumaksomab, utvikles som regel innen 24 timer etter en infusjon med Removab, hvilket viser seg gjennom symptomer som feber, takykardi, takypné og leukocytose (se pkt. 4.8). Standardbehandling eller premedikasjon, for eksempel analgetika / antipyretika / ikke-steroider antiflogistika, er egnet til å redusere risikoen.

Abdominale smerter

Abdominale smerter er rapportert som vanlig bivirkning. Denne forbigående effekten vurderes delvis å være en konsekvens av intraperitoneal administrasjonsvei.

Funksjonsstatus og BMI

Det kreves en solid funksjonsstatus uttrykt som kroppsmasseindeks (BMI) > 17 (skal vurderes etter avtapping av ascitesvæske) og Karnofsky-indeks > 60 før behandling med Removab.

Akutte infeksjoner

Det anbefales ikke å administrere Removab dersom en står overfor faktorer som virker inn på immunsystemet, særlig akutte infeksjoner.

Drenering av ascites

Egnet medisinsk håndtering av ascitesdrenering er en forutsetning for behandling med Removab for å sikre stabile sirkulasjons- og nyrefunksjoner. Dette må minst inkludere ascitesdrenering helt til stopp av spontan flyt eller bedring av symptomene, samt en støttende erstatningsbehandling med krystalloider og/eller kolloider, dersom dette er relevant.

Pasienter med hemodynamisk insuffisiens, ødem eller hypoproteinemi

Blodvolum, protein i blodet, blodtrykk, puls og nyrefunksjon skal vurderes før hver infusjon med Removab. **Tilstander som for eksempel hypovolemi, hypoproteinemi, hypotensjon, dekompensasjon av kretsløpet og akutt redusert nyrefunksjon må behandles før hver infusjon med Removab.**

Redusert leverfunksjon eller trombose / obstruksjon i vena porta

Pasienter med redusert leverfunksjon av en høyere alvorlighetsgrad enn moderat / eller med mer enn 70 % av leveren metastasert, og/eller trombose/obstruksjon av vena porta, har ikke vært undersøkt. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter en grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet.

Redusert nyrefunksjon

Pasienter med redusert nyrefunksjon av en høyere alvorlighetsgrad enn lett har ikke vært undersøkte. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av catumaksomab hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Removab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om catumaksomab/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Removab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data på effekten av catumaksomab på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Removab har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever infusjonsrelaterte symptomer skal frarådes å kjøre bil og bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene er hentet fra en integrert sikkerhetsanalyse som inkluderte 12 kliniske studier. 728 pasienter fikk catumaksomab intraperitonealt. 293 pasienter fikk 6-timers infusjoner, og 435 pasienter fikk 3-timers infusjoner.

Den generelle sikkerhetsprofilen til Removab er karakterisert ved symptomer og gastrointestinale reaksjoner som skyldes frigjøring av cytokiner.

Reaksjoner som er relatert til frigjøring av cytokiner: SIRS, en potensielt livstruende kombinasjon av takykardi, feber og/eller dyspné, kan utvikles i løpet av 24 timer etter infusjonen med catumaksomab og opphører med symptomatisk behandling. Andre reaksjoner som er relatert til frigjøring av cytokiner, for eksempel feber, frysninger, kvalme og oppkast, er svært vanlig rapporterte bivirkninger med en intensitet av CTCAE-grad 1 og 2 (US National Cancer Institute, versjon 4.0). Disse symptomene gjenspeiler catumaksomabs virkningsmekanisme og er som regel fullt reversible.

Gastrointestinale bivirkninger som abdominale smerter, kvalme, oppkast og diaré er svært vanlige og som regel av CTCAE-grad 1 eller 2, men er også blitt observert med høyere grader, og responderer på adekvat symptomatisk behandling.

Sikkerhetsprofilen til catumaksomab ved bruk av en infusjonstid på 3 timer versus en infusjonstid på 6 timer kan vanligvis sammenlignes med tanke på art, hyppighet og alvorlighetsgrad. Det ble observert økt hyppighet av noen bivirkninger i forbindelse med 3-timers administrering, herunder frysninger og hypotensjon (grad 1 / 2), diaré (alle grader) og fatigue (grad 1 / 2).

Liste over bivirkninger i tabellform

I Tabell 1 er det en liste over bivirkninger i henhold til organclassesystem. Frekvensgruppene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som får behandling med catumaksomab

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Infeksjon.
<i>Mindre vanlige</i>	Erythema induratum*, utstyrsrelatert infeksjon*.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
<i>Vanlige</i>	Anemi*, lymfopeni, leukocytose, neutrofil.
<i>Mindre vanlige</i>	Trombocytopeni*, koagulopati.
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Vanlige</i>	Cytokinfrigjøringssyndrom*, hypersensitivitet.*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Nedsatt appetitt* / anoreksi, dehydrering*, hypokalemi, hypoalbuminemi, hyponatremi*, hypokalsemi* hypoproteinemi.
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	Angst, insomni.
Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet.
<i>Mindre vanlige</i>	Kramper*.
Sykdommer i øre og labyrint	
<i>Vanlige</i>	Vertigo.

Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Takykardi*, herunder sinustakykardi.
Karsykdommer	
<i>Vanlige</i>	Hypotensjon*, hypertensjon*, rødme.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Vanlige</i>	Dyspné*, pleural effusjon*, hoste.
<i>Mindre vanlige</i>	Pulmonær emboli*, hypoksi*.
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	Abdominale smerter*, kvalme*, oppkast*, diaré*.
<i>Vanlige</i>	Forstoppelse*, dyspepsi, abdominal distensjon, subileus*, flatulens, mageproblemer, ileus*, gastroøsofagal reflukssykdom, munntørret.
<i>Mindre vanlige</i>	Gastrointestinale blødninger*, intestinal obstruksjon*.
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Vanlige</i>	Kolangitt*, hyperbilirubinemi.
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Vanlige</i>	Utslett*, erytem*, hyperhidrose, pruritus.
<i>Mindre vanlige</i>	Hudreaksjoner*, allergisk dermatitt*.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Vanlige</i>	Ryggsmerter, myalgi, artralgi.
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Vanlige</i>	Proteinuri.
<i>Mindre vanlige</i>	Akutt nyresvikt*.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Svært vanlige</i>	Pyreksi*, tretthet*, frysninger*.
<i>Vanlige</i>	Smerter, asteni*, Systemisk inflammatorisk responssyndrom*, ødemer, herunder perifert ødem*, generelt redusert allmenntilstand*, smerter i brystet, influensalignende sykdom, uvelhet*, erytem på kateterstedet.
<i>Mindre vanlige</i>	Ekstravasering*, inflammasjon på applikasjonsstedet*.

* ble også rapportert som alvorlige bivirkninger.
understreket: se punkt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende definisjoner av CTCAE-kriteriene til det nasjonale kreftinstituttet i USA, US National Cancer Institute, (versjon 4.0) gjelder:

CTCAE-grad 1 = mild, CTCAE-grad 2 = moderat, CTCAE-grad 3 = alvorlig, CTCAE-grad 4 = livstruende

Symptomer relatert til frigjøring av cytokiner, med høyere intensitet

Hos 5,1 % av pasientene nådde pyreksi en intensitet på CTCAE-grad 3, hvilket også var tilfelle for cytokinfrigjøringsyndrom (1,0 %), frysninger (0,8 %), kvalme (3,4 %), oppkast (4,4 %), dyspné (1,6 %) og hypo-/hypertensjon 2,1 % /0,8 %). Hos en pasient (0,1 %) ble det rapportert dyspné, og hos 3 pasienter (0,4 %) ble det rapportert hypotensjon med intensitet CTCAE-grad 4. Symptomene smerter og pyreksi kan bedres eller unngås ved hjelp av premedikasjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS)

Hos 3,8 % av pasientene ble det observert SIRS-symptomer innen 24 timer etter infusjon med catumaksomab. Hos tre pasienter (0,4 %) ble det observert en intensitet på CTCAE-grad 4. Disse bivirkningene opphørte under symptomatisk behandling.

Abdominale smerter

Hos 43,7 % av pasientene ble abdominale smerter rapportert som bivirkning, og kom opp i grad 3 hos 8,2 % av pasientene, men den opphørte under symptomatisk behandling.

Leverenzymmer

Forbigående stigning i leverenzymmer ble hyppig observert etter administrasjon av Removab. Som regel var endringene i laboratorieparametre ikke klinisk relevante og gikk tilbake til utgangspunktet når behandlingen ble avsluttet.

Kun dersom det er klinisk relevant eller ved vedvarende økning bør ytterligere diagnostikk eller behandling vurderes.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Pasienter som fikk en høyere dose enn anbefalt dose catumaksomab fikk alvorligere bivirkninger (grad 3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC09

Virkningsmekanisme

Catumaksomab er et trifunksjonelt rotte-mus-hybrid monoklonalt antistoff som rettes spesifikt mot epitelcelle-adhesjonsmolekylet (EpCAM) og antigenet CD3.

EpCAM-antigenet er overuttrykt i de fleste karsinomer (Tabell 2). CD3 er uttrykt i modne T-celler som en komponent av T-cellerreseptoren. Et tredje funksjonelt bindingssete i Fc-regionen av catumaksomab muliggjør interaksjon med tilgjengelige immunceller via Fcγ-reseptorer.

På grunn av catumaksomabs bindingsevne kommer tumorceller, T-celler og tilgjengelige immunceller nær hverandre. I denne forbindelse induseres det en samlet immunreaksjon mot tumorcellene, som omfatter ulike virkningsmekanismer som for eksempel aktivering av T-celler, antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC), komplementavhengig cytotoxicitet (CDC) og fagocytose. Dette fører til at tumorcellene ødelegges.

Tabell 2 Uttrykk av EpCam i de mest relevante krefttypene som forårsaker ascites

Krefttype	Data fra litteraturen		Retrospektiv data fra IP-CAT-AC-03 studien
	Prosentandel av tumorer som uttrykker EpCAM	Prosentandel av EpCAM-positive effusjoner	Prosentandel av EpCAM-positive effusjoner
<u>Eggstokk</u>	<u>90-92</u>	<u>79-100</u>	<u>98</u>
<u>Mage</u>	<u>96</u>	<u>75-100</u>	<u>100</u>
<u>Tykkertarm</u>	<u>100</u>	<u>87-100</u>	<u>100</u>
<u>Bukspyttkjertel</u>	<u>98</u>	<u>83-100</u>	<u>80</u>
<u>Bryst</u>	<u>45*-81</u>	<u>71-100</u>	<u>86</u>
<u>Livmor</u>	<u>94</u>	<u>100</u>	<u>100</u>

*= lobulær brystkreft

Farmakodynamiske effekter

Antitumoraktiviteten til catumaksomab er dokumentert *in vitro* og *in vivo*. Effektiv catumaksomab-mediert dreping av tumorceller *in vitro* ble observert for målceller med lavt og høyt uttrykt EpCAM-antigen, uavhengig av primær tumortype. Antitumoraktiviteten til catumaksomab *in vivo* ble bekreftet

i en musemodell som hadde nedsatt immunologisk forsvar mot eggstokkarsinom, der tumorutviklingen ble forsinket av en intraperitoneal behandling med catumaksomab og humane perifere mononukleære blodceller.

Klinisk effekt

Effekten av catumaksomab ble dokumentert i to kliniske fase III-studier. Det er ikke inkludert pasienter av ikke-kaukasisk opprinnelse i disse kliniske studiene.

IP-REM-AC-01

En pivotal, to-armet, randomisert, åpen klinisk fase II/III-studie av 258 pasienter med symptomatisk malign ascites på grunn av EpCAM-positive karsinomer, hvorav 170 ble randomisert til behandling med catumaksomab. Denne studien sammenlignet parasentese pluss catumaksomab *versus* bare parasentese (kontroll).

Catumaksomab ble brukt hos pasienter der standardbehandling ikke var tilgjengelig, eller ikke lenger aktuell, og der pasientene hadde en Karnofsky-funksjonsstatus på minst 60. Catumaksomab ble administrert som fire intraperitoneale infusjoner med økte doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10 (se pkt. 4.2). I hovedstudien IP-REM-AC-01 ble 98,1 % av pasientene innlagt på sykehus i gjennomsnittlig 11 dager.

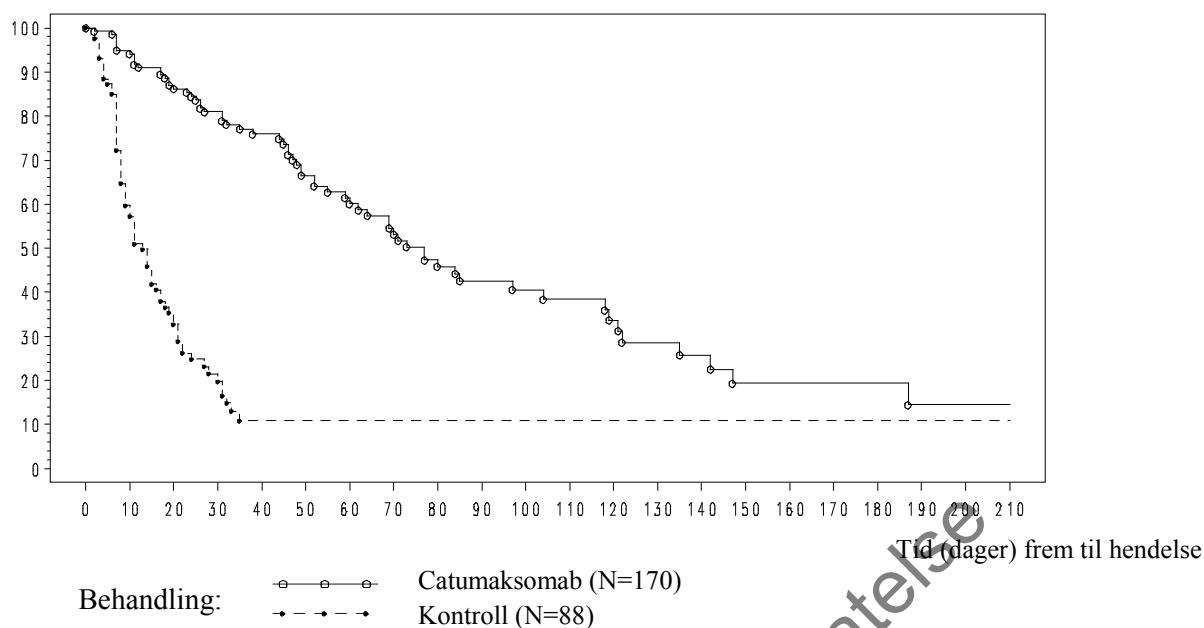
I denne studien var primært effektendepunkt overlevelse uten punksjon, som var et sammensatt endepunkt, definert som tiden frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, eller til dødstidspunkt, alt etter hva som inntraff først. Resultatene for overlevelse uten punksjon og tiden frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, i forhold til mediane verdier og risiko, presenteres i tabell 3. Kaplan Meier-estimeringer for tidsrommet frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, er angitt i figur 1.

Tabell 3 Effektresultater (overlevelse uten punksjon og tid frem til første gang terapeutisk punksjon var nødvendig) for IP-REM-AC-01 studien

Variabel	Parasentese + catumaksomab (N=170)	Parasentese (kontroll) (N=88)
Punksjonsfri overlevelse		
Median punksjonsfri overlevelse (dager)	44	11
95 % KI for median (dager)	[31; 49]	[9; 16]
p-verdi (log-rank-test)	< 0,0001	
Risikorate (RR)	0,310	
95 % KI for RR	[0,228; 0,423]	
Tid frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon er nødvendig		
Median tid frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig (dager)	77	13
95 % KI for median (dager)	[62;104]	[9; 17]
p-verdi (log-rank-test)	< 0,0001	
Risikorate (RR)	0,169	
95 % KI for RR	[0,114; 0,251]	

Figur 1 Kaplan Meier-estimeringer for tidsrommet frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, for IP-REM-AC-01 studien

Estimert sannsynlighet for å være punksjonsfri (%)



N: antall pasienter i gruppen som fikk behandling.

Effekten av behandlingen med parasentese og catumaxsomab hos pasienter med malign ascites på grunn av EpCAM-positive karsinomer var statistisk signifikant høyere enn ved behandling med bare parasentese med henblikk på overlevelse uten punksjon og tid frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig.

Etter at studien var avsluttet, ble pasientene observert videre helt til slutten av sin levetid for å vurdere samlet overlevelse (Tabell 4).

Tabell 4 Samlet overlevelse for IP-REM-AC-01 studien etter avsluttet studie

	Parasentese + catumaxsomab (N=170)	Parasentese (kontroll) (N=88)
Risikorate (RR)	0,798	
95 % KI for RR	[0,606; 1,051]	
6 måneders overlevelsrate	27,5 %	17,1 %
1 års overlevelsrate	11,4 %	2,6 %
Median samlet overlevelse (dager)	72	71
95 % KI for median (dager)	[61; 98]	[54; 89]
p-verdi (log-rank-test)	0,1064	

Totalt sett gikk 45 av 88 (51 %) av pasientene i kontrollarmen over til catumaxsomab for å oppnå aktiv behandling.

IP-CAT-AC-03

Denne bekreftende, randomiserte, to-armede, åpne fase IIIb-studien av 219 pasienter med epitelialcancer med symptomatisk malign ascites som krevde terapeutisk ascitespunksjon, undersøkte behandling med catumaxsomab pluss 25 mg prednisolon premedikasjon versus catumaxsomab alene. Catumaxsomab ble administrert som fire intraperitoneale infusjonsdoser over 3 timer, med konstant infusjonshastighet i doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10 til begge grupper. Pasientpopulasjonen var sammenlignbar med den pivotale studien. For å vurdere virkningen av premedikasjon med prednisolon når det gjelder sikkerhet og effekt ble det primære sikkerhetsendepunktet «sammensatt sikkerhetsscore» og det samtidige primære effektendepunktet «punksjonsfri overlevelse» undersøkt.

Sammensatt sikkerhetsscore vurderte frekvens og alvorlighetsgrad av de vanligste bivirkningene feber, kvalme, brekninger og buksmerter i begge behandlingsgrupper. Administrasjon av prednisolon som premedikasjon førte ikke til en reduksjon av disse bivirkningene.

Det primære endepunktet for effekt, punksjonsfri overlevelse, var et sammensatt endepunkt definert som tidspunktet for behov for første ascitestapping eller død, alt etter hva som inntraff først (identisk med den pivotale studien).

Tabell 5 Effektresultatene (punksjonsfri overlevelse og tid til første behov for terapeutisk ascitespunksjon) i IP-CAT-AC-03 studien

Variabel	Catumaksomab + prednisolon (N=111)	Catumaksomab (N=108)	Samlet populasjon (N=219)
Punksjonsfri overlevelse			
Median punksjonsfri overlevelse (dager)	30	37	35
95 % KI for median (dager)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-verdi (log-rank test)	0,402		
"Hazard ratio (HR)" (Catumaksomab versus catumaksomab + prednisolon)	1,130		
95 % KI for HR	[0,845; 1,511]		
Tid til første behov for terapeutisk ascitestapping			
Median tid til første behov for terapeutisk ascitestapping (dager)	78	102	97
95 % KI for median (dager)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-verdi (log-rank test)	0,599		
"Hazard ratio (HR)" (Catumaksomab versus catumaksomab + prednisolon)	0,901		
95 % KI for HR	[0,608; 1,335]		

Som et sekundært endepunkt for effekt ble total overlevelse vurdert (Tabell 6).

Tabell 6 Total overlevelse i IP-CAT-AC-03 studien etter avsluttet studie

	Catumaksomab + prednisolon (N=111)	Catumaksomab (N=108)	Samlet populasjon (N=219)
Median total overlevelse (dager)	124	86	103
95 % KI for median (dager)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-verdi (log-rank test)	0,186		
"Hazard ratio (HR)" (Catumaksomab versus catumaksomab + prednisolon)	1,221		
95 % KI for HR	[0,907 ; 1,645]		

Immunogenitet

Induksjonen av humane antimurine (rotte og / eller mus) antistoffer (HAMA/HARA) er en iboende effekt til murine monoklonale antistoffer. Tilgjengelige data fra hovedstudien på catumaksomab viser at bare 5,6 % av pasientene (7/124 pasienter) var HAMA-positive før 4. infusjon. HAMA fantes hos 94 % av pasientene én måned etter siste infusjon. Det ble ikke observert overfølsomhetsreaksjoner. Pasienter som utviklet HAMA 8 dager etter behandling med catumaksomab, fikk bedre klinisk resultat, målt etter overlevelse uten punksjon, tid til neste punksjon og generell overlevelse, sammenlignet med HAMA-negative pasienter

I en forstudie ble en andre gangs i.p. infusjonssyklus evaluert, bestående av 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaksomab hos 8 pasienter med ondartet ascites på grunn av karsinom. (IP-CAT-

AC-04) ADA ble påvist i alle tilgjengelige ascites og plasmaprøver ved screening. Pasientene forble ADA-positive under behandling og oppfølging. Til tross for underliggende ADA-verdier fikk pasientene alle 4 catumaksomabinfusjonene. Median punksjonsfri overlevelsestid var 47,5 dager, median tid til første terapeutiske punksjon var 60,0 dager og median total overlevelse var 406,5 dager. Alle pasientene opplevde symptomer relatert til virkningsmekanismen for catumaksomab med en sikkerhetsprofil som var sammenlignbar, når det gjelder karakter, med første i.p. behandlingssyklus. Det ble ikke observert noen overfølsomhetsreaksjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til catumaksomab under og etter fire intraperitoneale infusjoner med 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaksomab ble undersøkt hos 13 pasienter med symptomatisk malign ascites på grunn av EpCAM-positive karsinomer.

Variabiliteten mellom individene var høy. Geometrisk gjennomsnittlig C_{max} i plasma var ca. 0,5 ng/ml (variasjonsområde 0 til 2,3), og geometrisk gjennomsnittlig AUC var ca. 1,7 dag*ng/ml/(variasjonsområde < LLOQ (laveste kvantifiseringsgrense), til 13,5). Geometrisk gjennomsnittlig synlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma var ca. 2,5 dager (variasjonsområde 0,7 til 17).

Catumaksomab kunne påvises i ascitesvæsken og i plasma. Konsentrasjonen økte etterhvert som antallet infusjoner og doseringen som ble brukt hos de fleste pasientene økte. Plasmanivåene hadde en tendens til å avta etter å ha nådd et høydepunkt etter hver dose.

Spesielle populasjoner

Ingen studier er blitt utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av catumaksomab i dyremodeller viste ikke noen tegn på abnormal eller legemiddelrelatert akutt toksisitet eller tegn på lokal intoleranse på injeksjons-/infusjonsstedet. Disse resultatene er imidlertid av begrenset verdi på grunn av den høye artsspesifisiteten til catumaksomab.

Det er ikke utført studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYNTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sitronsyremonohydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter fortynning

Den tilberedte infusjonsvæsken er fysisk og kjemisk stabil i inntil 48 timer ved 2 °C - 8 °C og i 24 timer ved temperaturer som ikke må overskride 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, unntatt når fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte (type I glass, silikonisert) med stempelpropp (brombutylgummi) og luer lock-system (silikonisert polypropylen og polykarbonat) med tupplukk (styrenbutadiengummi) med en sprøyte; pakningsstørrelse på 1

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Nødvendig materiale og utstyr

Komponentene nedenfor må brukes til fortynning og administrering av Removab, fordi Removab bare er forlikelig med:

- 50 ml sprøyter av polypropylen
- perfusjonsslanger av polyetylen med en innvendig diameter på 1 mm og en lengde på 150 cm
- infusjonsventiler / Y-forbindelser av polykarbonat
- katetre av polyuretan, med eller uten silikonbelegg

I tillegg kreves følgende:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske
- Presisjonsperfusjonspumpe

Instruksjoner ved fortynning før administrering

Removab bør tilberedes av helsepersonell ved hjelp av egnet aseptisk teknikk. Den utvendige overflaten på den ferdigfylte sprøyten er ikke steril.

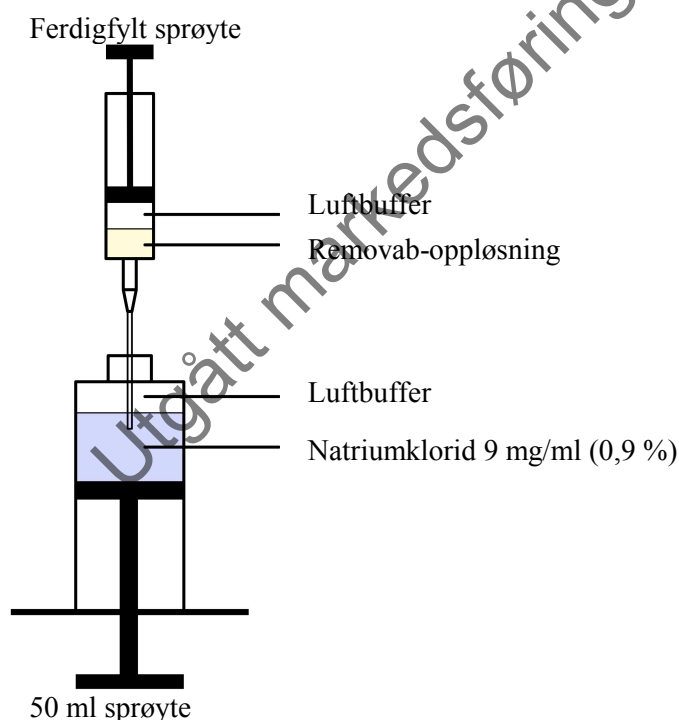
- En passende mengde, basert på doseringen, av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, skal trekkes ut med 50 ml-sprøyten (Tabell 7).
- En ekstra luftbuffer på minst 3 ml skal også finnes i 50 ml-sprøyten.
- Tupphetten på den ferdigfylte sprøyten med Removab fjernes mens sprøytetuppen peker opp.
- Den vedlagte kanylen festes til den ferdigfylte sprøyten med Removab. Det skal brukes en ny kanyle for hver sprøyte.
- Den ferdigfylte sprøtekanylen føres inn gjennom åpningen i 50 ml-sprøyten, slik at nålen senkes ned i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæsken (Figur 2).
- Hele innholdet i sprøyten (Removab-konsentrat pluss luftbuffer) injiseres fra den ferdigfylte sprøyten direkte inn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæsken.
- Stempelstangen MÅ IKKE trekkes tilbake for å skylle den ferdigfylte sprøyten, dette for å unngå kontaminasjon og sikre at korrekt volum sprøytes ut.
- 50 ml-sprøyten lukkes med en hette og rystes forsiktig for å blande oppløsningen. Eventuelle luftbobler fjernes fra 50 ml-sprøyten.

- Det avtrekkbare klistremerket som finnes på innsiden av lokket i pakningen med Removab, og som har teksten “Fortynnet Removab. Kun til intraperitoneal bruk.”, må festes til 50 ml-sprøyten som inneholder fortynnet Removab-oppløsning til intraperitoneal infusjon. Dette er et sikkerhetstiltak som skal sikre at Removab kun blir infundert med intraperitoneal administrasjonsmåte.
- 50 ml-sprøyten føres inn i infusjonspumpen.

Tabell 7 Tilberedning av Removab-oppløsning til intraperitoneal infusjon

Nummer på infusjon / Dosering	Antall ferdigfylte sprøyter med Removab		Totalvolum Removab-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	Endelig volum til administrering
	10 mikrogram ferdigfylt sprøyte	50 mikrogram ferdigfylt sprøyte			
1. infusjon 10 mikrogram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusjon 20 mikrogram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusjon 50 mikrogram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusjon 150 mikrogram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figur 2 Illustrasjon som viser overføringen av Removab fra den ferdigfylte sprøyten til 50 ml-sprøyten



Administrasjonsmåte

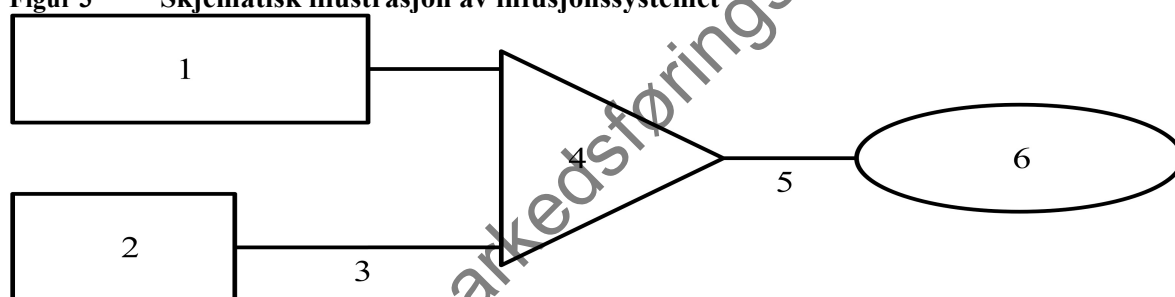
Kateteret for intraperitoneal administrering skal plasseres av en lege med erfaring i intraperitoneale administreringsprosedyrer, og plasseringen skal utføres ved hjelp av ultralyd. Kateteret brukes til drenering av ascites og infusjon av fortynnet Removab og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Det anbefales at kateteret blir værende i hulrommet i abdomen under hele behandlingsperioden. Det kan fjernes dagen etter siste infusjon.

Før hver administrering av Removab, må ascitesvæsken dreneres, i hvert fall til spontan flyt stopper eller symptomene bedres (se pkt. 4.4). Deretter skal 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske infunderes for å hjelpe til med fordeling av antistoffet i hulrommet i abdomen.

Removab skal administreres intraperitonealt over en infusjonstid på minst 3 timer ved hjelp av et konstant infusjonspumpesystem som beskrevet nedenfor:

- 50 ml-sprøyten med fortynnet Removab infusjonsvæske monteres i presisjonspumpen.
- Det tilkoblede perfusjonsslangeutstyret til presisjonspumpen forhåndsfylles med Removab infusjonsvæske. Det må brukes perfusjonsslanger med en innvendig diameter på 1 mm og en lengde på 150 cm.
- Perfusjonsslangen kobles til Y-forbindelsen.
- Parallelt med hver Removab-applikasjon infunderes 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske via en infusjonsventil / Y-forbindelse i kateterets perfusjonsslange.
- Pumpehastigheten justeres i samsvar med volumet som skal administreres og den oppsatte infusjonstiden.
- Når 50 ml-sprøyten med fortynnet Removab infusjonsvæske er tom, skiftes den ut med en 50 ml-sprøyte med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske helt til oppsatt infusjonstid er utløpt, for å fjerne dødvolum i perfusjonsslangen (ca. 2 ml) under uendrede betingelser. Gjenværende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske kan kastes.
- Kateteret holdes lukket frem til neste infusjon.
- Dagen etter siste infusjon utføres det en drenering til spontan flyt stopper. Deretter kan kateteret fjernes.

Figur 3 Skjematisk illustrasjon av infusjonssystemet



- 1 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- 2 Removab oppløsning til i.p. infusjon
- 3 Perfusjonsslanger (1 mm innvendig diameter, 150 cm lengde)
- 4 Infusjonsventil
- 5 Perfusjonsslange
- 6 Kateter

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
D - 82166 Graefelfing
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/512/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 april 2009
Dato for siste fornyelse: 18 desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Removab 50 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mikrogram catumaksomab* i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende 0,1 mg/ml.

*et rotte-mus hybrid IgG2-monoklonalt antistoff som er produsert i en rotte-mus hybrid-hybridom cellelinje

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Removab er indisert for intraperitoneal behandling av maligne ascites hos voksne med EpCAM-positive karsinomer, der standardbehandling ikke er tilgjengelig eller ikke lenger er aktuell.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Removab må administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruken av antineoplastiske legemidler.

Dosering

Før den intraperitoneale infusjonen anbefales en premedikasjon med analgetiske / antipyretiske / ikke-steroider antiflogistiske legemidler (se pkt. 4.4).

Tidsplanen for dosering av Removab inneholder følgende fire intraperitoneale infusjoner:

Første dose	10 mikrogram på dag 0
Andre dose	20 mikrogram på dag 3
Tredje dose	50 mikrogram på dag 7
Fjerde dose	150 mikrogram på dag 10

Removab må administreres som intraperitoneal infusjon med konstant hastighet, med en infusjonstid på minst 3 timer. I kliniske studier ble infusjonstider på 3 timer og 6 timer undersøkt. For den første av de fire dosene kan en infusjonstid på 6 timer vurderes, avhengig av pasientens helsetilstand.

Det må ligge et tidsrom på minst to infusjonsfrie kalenderdager mellom infusjonsdagene. Tidsrommet mellom infusjonsdagene kan forlenges dersom det oppstår relevante bivirkninger. Den samlede behandlingsperioden bør ikke overskride 20 dager.

Overvåkning

Adekvat overvåkning av pasienten anbefales etter avsluttet Removab-infusjon. I hovedstudien ble pasientene overvåket i 24 timer etter hver infusjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med redusert leverfunksjon av en alvorlighetsgrad høyere enn moderat og / eller med mer enn 70 % av leveren metastasert og / eller trombose / obstruksjon av vena porta har ikke vært gjenstand for undersøkelse. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter en grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4).

Redusert nyrefunksjon

Pasienter med redusert nyrefunksjon av en alvorlighetsgrad høyere enn lett har ikke vært gjenstand for undersøkelser. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter en grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Removab i den pediatriske populasjonen ved den godkjente indikasjonen.

Administrasjonsmåte

Removab må **bare** administreres som **intraperitoneal infusjon**.

Removab **må ikke** administreres som intraperitoneal bolus eller via annen administrasjonsvei.

Du finner informasjon om perfusjonssystemet som skal brukes i pkt. 4.4.

Forholdsregler for administrering av dette legemidlet

Før administrering fortynnes Removab konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Den fortynnete Removab-oppløsningen administreres deretter intraperitonealt som infusjon med konstant hastighet ved hjelp av et adekvat pumpesystem.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet for administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor murine (rotte og / eller mus) proteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Removab **må ikke** administreres som bolus, eller via noen annen administrasjonsvei enn intraperitonealt.

Symptomer relatert til frigivelse av cytokiner

Etttersom frigivelse av proinflammatoriske og cytotoxiske cytokiner initieres av at catumaksomab bindes til immun- og tumorceller, er det svært ofte rapportert kliniske symptomer som er relatert til cytokiner, for eksempel feber, kvalme, oppkast og frysninger, under og etter administrering av Removab (se pkt. 4.8). Dyspné og hypo-/hypertensjon observeres ofte. I kliniske studier av pasienter med maligne ascites ble det rutinemessig administrert 1 000 mg paracetamol intravenøst før Removab-infusjonen for å kontrollere smerter og pyreksi. Til tross for denne premedikasjonen har pasienter opplevd de bivirkningene som er beskrevet ovenfor, med en intensitet på opptil grad 3 i henhold til «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE) til det nasjonale kreftinstituttet i USA, versjon 3.0. Annen eller ekstra standard premedikasjon med analgetiske / antipyretiske / ikke-steroider antiflogistiske legemidler anbefales.

Systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS) som også er vanlig på grunn av virkningsmekanismen til catumaksomab, utvikles som regel innen 24 timer etter en infusjon med Removab, hvilket viser seg gjennom symptomer som feber, takykardi, takypné og leukocytose (se pkt. 4.8). Standardbehandling eller premedikasjon, for eksempel analgetika / antipyretika / ikke-steroider antiflogistika, er egnet til å redusere risikoen.

Abdominale smerter

Abdominale smerter er rapportert som vanlig bivirkning. Denne forbigående effekten vurderes delvis å være en konsekvens av intraperitoneal administrasjonsvei.

Funksjonsstatus og BMI

Det kreves en solid funksjonsstatus uttrykt som kroppsmasseindeks (BMI) > 17 (skal vurderes etter avtapping av ascitesvæske) og Karnofsky-indeks > 60 før behandling med Removab.

Akutte infeksjoner

Det anbefales ikke å administrere Removab dersom en står overfor faktorer som virker inn på immunsystemet, særlig akutte infeksjoner.

Drenering av ascites

Egnet medisinsk håndtering av ascitesdrenering er en forutsetning for behandling med Removab for å sikre stabile sirkulasjons- og nyrefunksjoner. Dette må minst inkludere ascitesdrenering helt til stopp av spontan flyt eller bedring av symptomene, samt en støttende erstatningsbehandling med krystalloider og/eller kolloider, dersom dette er relevant.

Pasienter med hemodynamisk insuffisiens, ødem eller hypoproteinemi

Blodvolum, protein i blodet, blodtrykk, puls og nyrefunksjon skal vurderes før hver infusjon med Removab. **Tilstander som for eksempel hypovolemi, hypoproteinemi, hypotensjon, dekompensasjon av kretsløpet og akutt redusert nyrefunksjon må behandles før hver infusjon med Removab.**

Redusert leverfunksjon eller trombose / obstruksjon i vena porta

Pasienter med redusert leverfunksjon av en høyere alvorlighetsgrad enn moderat / eller med mer enn 70 % av leveren metastasert, og/eller trombose/obstruksjon av vena porta, har ikke vært undersøkt. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter en grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet.

Redusert nyrefunksjon

Pasienter med redusert nyrefunksjon av en høyere alvorlighetsgrad enn lett har ikke vært undersøkte. Behandling av slike pasienter med Removab skal bare vurderes etter grundig evaluering av nytte/risiko-forholdet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av catumaksomab hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Removab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om catumaksomab/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Removab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data på effekten av catumaksomab på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Removab har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever infusjonsrelaterte symptomer skal frarådes å kjøre bil og bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene er hentet fra en integrert sikkerhetsanalyse som inkluderte 12 kliniske studier. 728 pasienter fikk catumaksomab intraperitonealt. 293 pasienter fikk 6-timers infusjoner, og 435 pasienter fikk 3-timers infusjoner.

Den generelle sikkerhetsprofilen til Removab er karakterisert ved symptomer og gastrointestinale reaksjoner som skyldes frigjøring av cytokiner.

Reaksjoner som er relatert til frigjøring av cytokiner: SIRS, en potensielt livstruende kombinasjon av takykardi, feber og/eller dyspné, kan utvikles i løpet av 24 timer etter infusjonen med catumaksomab og opphører med symptomatisk behandling. Andre reaksjoner som er relatert til frigjøring av cytokiner, for eksempel feber, frysninger, kvalme og oppkast, er svært vanlig rapporterte bivirkninger med en intensitet av CTCAE-grad 1 og 2 (US National Cancer Institute, versjon 4.0). Disse symptomene gjenspeiler catumaksomabs virkningsmekanisme og er som regel fullt reversible.

Gastrointestinale bivirkninger som abdominale smerter, kvalme, oppkast og diaré er svært vanlige og som regel av CTCAE-grad 1 eller 2, men er også blitt observert med høyere grader, og responderer på adekvat symptomatisk behandling.

Sikkerhetsprofilen til catumaksomab ved bruk av en infusjonstid på 3 timer versus en infusjonstid på 6 timer kan vanligvis sammenlignes med tanke på art, hyppighet og alvorlighetsgrad. Det ble observert økt hyppighet av noen bivirkninger i forbindelse med 3-timers administrering, herunder frysninger og hypotensjon (grad 1 / 2), diaré (alle grader) og fatigue (grad 1 / 2).

Liste over bivirkninger i tabellform

I Tabell 1 er det en liste over bivirkninger i henhold til organclassesystem. Frekvensgruppene er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som får behandling med catumaksomab

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Infeksjon.
<i>Mindre vanlige</i>	Erythema induratum*, utstyrsrelatert infeksjon*.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
<i>Vanlige</i>	Anemi*, lymfopeni, leukocytose, neutrofil.
<i>Mindre vanlige</i>	Trombocytopeni*, koagulopati.
Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Vanlige</i>	Cytokinfrigjøringssyndrom*, hypersensitivitet.*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Nedsatt appetitt* / anoreksi, dehydrering*, hypokalemi, hypoalbuminemi, hyponatremi*, hypokalsemi* hypoproteinemi.
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	Angst, insomni.
Nevrologiske sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet.
<i>Mindre vanlige</i>	Kramper*.
Sykdommer i øre og labyrint	
<i>Vanlige</i>	Vertigo.

Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Takykardi*, herunder sinustakykardi.
Karsykdommer	
<i>Vanlige</i>	Hypotensjon*, hypertensjon*, rødme.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Vanlige</i>	Dyspné*, pleural effusjon*, hoste.
<i>Mindre vanlige</i>	Pulmonær emboli*, hypoksi*.
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Svært vanlige</i>	Abdominale smerter*, kvalme*, oppkast*, diaré*.
<i>Vanlige</i>	Forstoppelse*, dyspepsi, abdominal distensjon, subileus*, flatulens, mageproblemer, ileus*, gastroøsofagal reflukssykdom, munntørret.
<i>Mindre vanlige</i>	Gastrointestinale blødninger*, intestinal obstruksjon*.
Sykdommer i lever og galleveier	
<i>Vanlige</i>	Kolangitt*, hyperbilirubinemi.
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Vanlige</i>	Utslett*, erytem*, hyperhidrose, pruritus.
<i>Mindre vanlige</i>	Hudreaksjoner*, allergisk dermatitt*.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Vanlige</i>	Ryggsmerter, myalgi, artralgi.
Sykdommer i nyre og urinveier	
<i>Vanlige</i>	Proteinuri.
<i>Mindre vanlige</i>	Akutt nyresvikt*.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Svært vanlige</i>	Pyreksi*, tretthet*, frysninger*.
<i>Vanlige</i>	Smerter, asteni*, Systemisk inflammatorisk responssyndrom*, ødemer, herunder perifert ødem*, generelt redusert allmenntilstand*, smerter i brystet, influensalignende sykdom, uvelhet*, erytem på kateterstedet.
<i>Mindre vanlige</i>	Ekstravasering*, inflammasjon på applikasjonsstedet*.

* ble også rapportert som alvorlige bivirkninger.
understreket: se punkt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger"

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende definisjoner av CTCAE-kriteriene til det nasjonale kreftinstituttet i USA, US National Cancer Institute, (versjon 4.0) gjelder:

CTCAE-grad 1 = mild, CTCAE-grad 2 = moderat, CTCAE-grad 3 = alvorlig, CTCAE-grad 4 = livstruende

Symptomer relatert til frigjøring av cytokiner, med høyere intensitet

Hos 5,1 % av pasientene nådde pyreksi en intensitet på CTCAE-grad 3, hvilket også var tilfelle for cytokinfrigjøringsyndrom (1,0 %), frysninger (0,8 %), kvalme (3,4 %), oppkast (4,4 %), dyspné (1,6 %) og hypo-/hypertensjon 2,1 % /0,8 %). Hos en pasient (0,1 %) ble det rapportert dyspné, og hos 3 pasienter (0,4 %) ble det rapportert hypotensjon med intensitet CTCAE-grad 4. Symptomene smerter og pyreksi kan bedres eller unngås ved hjelp av premedikasjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS)

Hos 3,8 % av pasientene ble det observert SIRS-symptomer innen 24 timer etter infusjon med catumaksomab. Hos tre pasienter (0,4 %) ble det observert en intensitet på CTCAE-grad 4. Disse bivirkningene opphørte under symptomatisk behandling.

Abdominale smerter

Hos 43,7 % av pasientene ble abdominale smerter rapportert som bivirkning, og kom opp i grad 3 hos 8,2 % av pasientene, men den opphørte under symptomatisk behandling.

Leverenzzymer

Forbigående stigning i leverenzzymer ble hyppig observert etter administrasjon av Removab. Som regel var endringene i laboratorieparametre ikke klinisk relevante og gikk tilbake til utgangspunktet når behandlingen ble avsluttet.

Kun dersom det er klinisk relevant eller ved vedvarende økning bør ytterligere diagnostikk eller behandling vurderes.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Pasienter som fikk en høyere dose enn anbefalt dose catumaksomab fikk alvorligere bivirkninger (grad 3).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC09

Virkningsmekanisme

Catumaksomab er et trifunksjonelt rotte-mus-hybrid monoklonalt antistoff som rettes spesifikt mot epitelcelle-adhesjonsmolekylet (EpCAM) og antigenet CD3.

EpCAM-antigenet er overuttrykt i de fleste karsinomer (Tabell 2). CD3 er uttrykt i modne T-celler som en komponent av T-cellerreseptoren. Et tredje funksjonelt bindingssete i Fc-regionen av catumaksomab muliggjør interaksjon med tilgjengelige immunceller via Fcγ-reseptorer.

På grunn av catumaksomabs bindingsevne kommer tumorceller, T-celler og tilgjengelige immunceller nær hverandre. I denne forbindelse induseres det en samlet immunreaksjon mot tumorcellene, som omfatter ulike virkningsmekanismer som for eksempel aktivering av T-celler, antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC), komplementavhengig cytotoxicitet (CDC) og fagocytose. Dette fører til at tumorcellene ødelegges.

Tabell 2 Uttrykk av EpCam i de mest relevante krefttypene som forårsaker ascites

Krefttype	Data fra litteraturen		Retrospektiv data fra IP-CAT-AC-03 studien
	Prosentandel av tumorer som uttrykker EpCAM	Prosentandel av EpCAM-positive effusjoner	Prosentandel av EpCAM-positive effusjoner
Eggstokk	90-92	79-100	98
Mage	96	75-100	100
Tykkertarm	100	87-100	100
Bukspyttkjertel	98	83-100	80
Bryst	45*-81	71-100	86
Livmor	94	100	100

*= lobulær brystkreft

Farmakodynamiske effekter

Antitumoraktiviteten til catumaksomab er dokumentert *in vitro* og *in vivo*. Effektiv catumaksomab-mediert dreping av tumorceller *in vitro* ble observert for målceller med lavt og høyt uttrykt EpCAM-antigen, uavhengig av primær tumortype. Antitumoraktiviteten til catumaksomab *in vivo* ble bekreftet

i en musemodell som hadde nedsatt immunologisk forsvar mot eggstokkarsinom, der tumorutviklingen ble forsinket av en intraperitoneal behandling med catumaksomab og humane perifere mononukleære blodceller.

Klinisk effekt

Effekten av catumaksomab ble dokumentert i to kliniske fase III-studier. Det er ikke inkludert pasienter av ikke-kaukasisk opprinnelse i disse kliniske studiene.

IP-REM-AC-01

En pivotal, to-armet, randomisert, åpen klinisk fase II/III-studie av 258 pasienter med symptomatisk malign ascites på grunn av EpCAM-positive karsinomer, hvorav 170 ble randomisert til behandling med catumaksomab. Denne studien sammenlignet parasentese pluss catumaksomab *versus* bare parasentese (kontroll).

Catumaksomab ble brukt hos pasienter der standardbehandling ikke var tilgjengelig, eller ikke lenger aktuell, og der pasientene hadde en Karnofsky-funksjonsstatus på minst 60. Catumaksomab ble administrert som fire intraperitoneale infusjoner med økte doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10 (se pkt. 4.2). I hovedstudien IP-REM-AC-01 ble 98,1 % av pasientene innlagt på sykehus i gjennomsnittlig 11 dager.

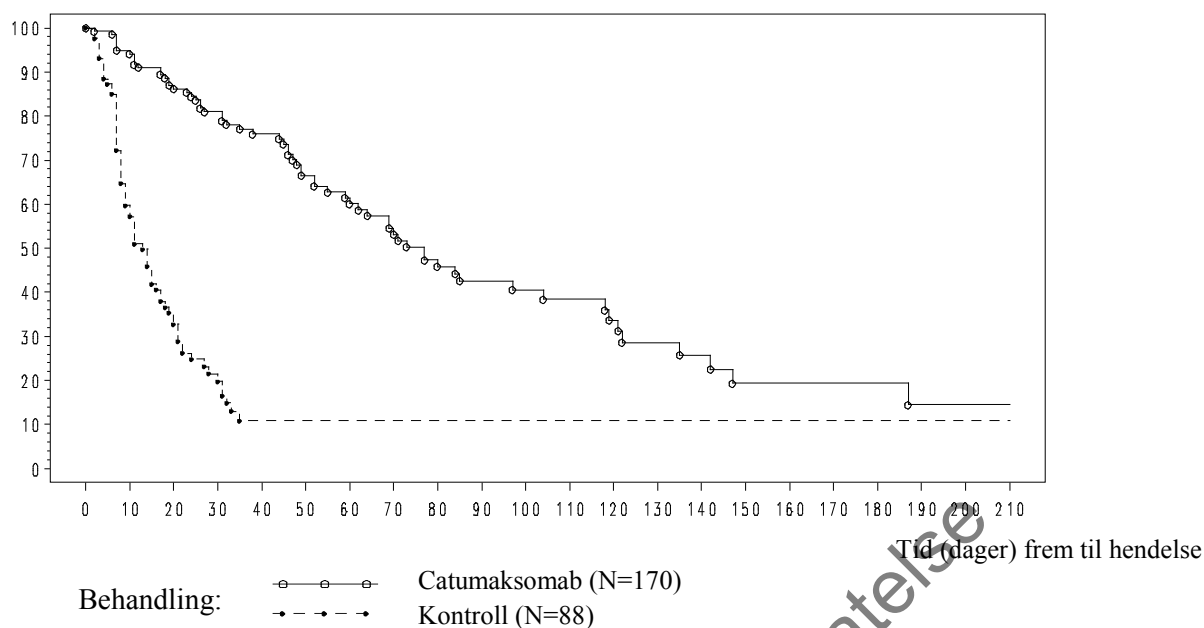
I denne studien var primært effektendepunkt overlevelse uten punksjon, som var et sammensatt endepunkt, definert som tiden frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, eller til dødstidspunkt, alt etter hva som inntraff først. Resultatene for overlevelse uten punksjon og tiden frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, i forhold til mediane verdier og risiko, presenteres i tabell 3. Kaplan Meier-estimeringer for tidsrommet frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, er angitt i figur 1.

Tabell 3 Effektresultater (overlevelse uten punksjon og tid frem til første gang terapeutisk punksjon var nødvendig) for IP-REM-AC-01 studien

Variabel	Parasentese + catumaksomab (N=170)	Parasentese (kontroll) (N=88)
Punksjonsfri overlevelse		
Median punksjonsfri overlevelse (dager)	44	11
95 % KI for median (dager)	[31; 49]	[9; 16]
p-verdi (log-rank-test)	< 0,0001	
Risikorate (RR)	0,310	
95 % KI for RR	[0,228; 0,423]	
Tid frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon er nødvendig		
Median tid frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig (dager)	77	13
95 % KI for median (dager)	[62;104]	[9; 17]
p-verdi (log-rank-test)	< 0,0001	
Risikorate (RR)	0,169	
95 % KI for RR	[0,114; 0,251]	

Figur 1 Kaplan Meier-estimeringer for tidsrommet frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig, for IP-REM-AC-01 studien

Estimert sannsynlighet for å være punksjonsfri (%)



N: antall pasienter i gruppen som fikk behandling.

Effekten av behandlingen med parasentese og catumaxsomab hos pasienter med malign ascites på grunn av EpCAM-positive karsinomer var statistisk signifikant høyere enn ved behandling med bare parasentese med henblikk på overlevelse uten punksjon og tid frem til første gang terapeutisk ascitespunksjon var nødvendig.

Etter at studien var avsluttet, ble pasientene observert videre helt til slutten av sin levetid for å vurdere samlet overlevelse (Tabell 4).

Tabell 4 Samlet overlevelse for IP-REM-AC-01 studien etter avsluttet studie

	Parasentese + catumaxsomab (N=170)	Parasentese (kontroll) (N=88)
Risikorate (RR)	0,798	
95 % KI for RR	[0,606; 1,051]	
6 måneders overlevelsrate	27,5 %	17,1 %
1 års overlevelsrate	11,4 %	2,6 %
Median samlet overlevelse (dager)	72	71
95 % KI for median (dager)	[61; 98]	[54; 89]
p-verdi (log-rank-test)	0,1064	

Totalt sett gikk 45 av 88 (51 %) av pasientene i kontrollarmen over til catumaxsomab for å oppnå aktiv behandling.

IP-CAT-AC-03

Denne bekreftende, randomiserte, to-armede, åpne fase IIIb-studien av 219 pasienter med epitelialcancer med symptomatisk malign ascites som krevde terapeutisk ascitespunksjon, undersøkte behandling med catumaxsomab pluss 25 mg prednisolon premedikasjon versus catumaxsomab alene. Catumaxsomab ble administrert som fire intraperitoneale infusjonsdoser over 3 timer, med konstant infusjonshastighet i doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10 til begge grupper. Pasientpopulasjonen var sammenlignbar med den pivotale studien. For å vurdere virkningen av premedikasjon med prednisolon når det gjelder sikkerhet og effekt ble det primære sikkerhetsendepunktet «sammensatt sikkerhetsscore» og det samtidige primære effektendepunktet «punksjonsfri overlevelse» undersøkt.

Sammensatt sikkerhetsscore vurderte frekvens og alvorlighetsgrad av de vanligste bivirkningene feber, kvalme, brekninger og buksmerter i begge behandlingsgrupper. Administrasjon av prednisolon som premedikasjon førte ikke til en reduksjon av disse bivirkningene.

Det primære endepunktet for effekt, punksjonsfri overlevelse, var et sammensatt endepunkt definert som tidspunktet for behov for første ascitestapping eller død, alt etter hva som inntraff først (identisk med den pivotale studien).

Tabell 5 Effektresultatene (punksjonsfri overlevelse og tid til første behov for terapeutisk ascitespunksjon) i IP-CAT-AC-03 studien

Variabel	Catumaksomab + prednisolon (N=111)	Catumaksomab (N=108)	Samlet populasjon (N=219)
Punksjonsfri overlevelse			
Median punksjonsfri overlevelse (dager)	30	37	35
95 % KI for median (dager)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-verdi (log-rank test)	0,402		
"Hazard ratio (HR)" (Catumaksomab versus catumaksomab + prednisolon)	1,130		
95 % KI for HR	[0,845; 1,511]		
Tid til første behov for terapeutisk ascitestapping			
Median tid til første behov for terapeutisk ascitestapping (dager)	78	102	97
95 % KI for median (dager)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-verdi (log-rank test)	0,599		
"Hazard ratio (HR)" (Catumaksomab versus catumaksomab + prednisolon)	0,901		
95 % KI for HR	[0,608; 1,335]		

Som et sekundært endepunkt for effekt ble total overlevelse vurdert (Tabell 6).

Tabell 6 Total overlevelse i IP-CAT-AC-03 studien etter avsluttet studie

	Catumaksomab + prednisolon (N=111)	Catumaksomab (N=108)	Samlet populasjon (N=219)
Median total overlevelse (dager)	124	86	103
95 % KI for median (dager)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-verdi (log-rank test)	0,186		
"Hazard ratio (HR)" (Catumaksomab versus catumaksomab + prednisolon)	1,221		
95 % KI for HR	[0,907 ; 1,645]		

Immunogenitet

Induksjonen av humane antimurine (rotte og / eller mus) antistoffer (HAMA/HARA) er en iboende effekt til murine monoklonale antistoffer. Tilgjengelige data fra hovedstudien på catumaksomab viser at bare 5,6 % av pasientene (7/124 pasienter) var HAMA-positive før 4. infusjon. HAMA fantes hos 94 % av pasientene én måned etter siste infusjon. Det ble ikke observert overfølsomhetsreaksjoner. Pasienter som utviklet HAMA 8 dager etter behandling med catumaksomab, fikk bedre klinisk resultat, målt etter overlevelse uten punksjon, tid til neste punksjon og generell overlevelse, sammenlignet med HAMA-negative pasienter

I en forstudie ble en andre gangs i.p. infusjonssyklus evaluert, bestående av 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaksomab hos 8 pasienter med ondartet ascites på grunn av karsinom. (IP-CAT-

AC-04) ADA ble påvist i alle tilgjengelige ascites og plasmaprøver ved screening. Pasientene forble ADA-positive under behandling og oppfølging. Til tross for underliggende ADA-verdier fikk pasientene alle 4 catumaksomabinfusjonene. Median punksjonsfri overlevelsestid var 47,5 dager, median tid til første terapeutiske punksjon var 60,0 dager og median total overlevelse var 406,5 dager. Alle pasientene opplevde symptomer relatert til virkningsmekanismen for catumaksomab med en sikkerhetsprofil som var sammenlignbar, når det gjelder karakter, med første i.p. behandlingssyklus. Det ble ikke observert noen overfølsomhetsreaksjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til catumaksomab under og etter fire intraperitoneale infusjoner med 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaksomab ble undersøkt hos 13 pasienter med symptomatisk malign ascites på grunn av EpCAM-positive karsinomer.

Variabiliteten mellom individene var høy. Geometrisk gjennomsnittlig C_{max} i plasma var ca. 0,5 ng/ml (variasjonsområde 0 til 2,3), og geometrisk gjennomsnittlig AUC var ca. 1,7 dag*ng/ml/(variasjonsområde < LLOQ (laveste kvantifiseringsgrense), til 13,5). Geometrisk gjennomsnittlig synlig terminal halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma var ca. 2,5 dager (variasjonsområde 0,7 til 17).

Catumaksomab kunne påvises i ascitesvæsken og i plasma. Konsentrasjonen økte etterhvert som antallet infusjoner og doseringen som ble brukt hos de fleste pasientene økte. Plasmanivåene hadde en tendens til å avta etter å ha nådd et høydepunkt etter hver dose.

Spesielle populasjoner

Ingen studier er blitt utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrering av catumaksomab i dyremodeller viste ikke noen tegn på abnormal eller legemiddelrelatert akutt toksisitet eller tegn på lokal intoleranse på injeksjons-/infusjonsstedet. Disse resultatene er imidlertid av begrenset verdi på grunn av den høye artsspesifisiteten til catumaksomab.

Det er ikke utført studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYNTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sitronsyremonohydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter fortynning

Den tilberedte infusjonsvæsken er fysisk og kjemisk stabil i inntil 48 timer ved 2 °C - 8 °C og i 24 timer ved temperaturer som ikke må overskride 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, unntatt når fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte (type I glass, silikonisert) med stempelpropp (brombutylgummi) og luer lock-system (silikonisert polypropylen og polykarbonat) med tupplukk (styrenbutadiengummi) med en sprøyte; pakningsstørrelse på 1

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Nødvendig materiale og utstyr

Komponentene nedenfor må brukes til fortynning og administrering av Removab, fordi Removab bare er forlikelig med:

- 50 ml sprøyter av polypropylen
- perfusjonsslanger av polyetylen med en innvendig diameter på 1 mm og en lengde på 150 cm
- infusjonsventiler / Y-forbindelser av polykarbonat
- katetre av polyuretan, med eller uten silikonbelegg

I tillegg kreves følgende:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske
- Presisjonsperfusjonspumpe

Instruksjoner ved fortynning før administrering

Removab bør tilberedes av helsepersonell ved hjelp av egnet aseptisk teknikk. Den utvendige overflaten på den ferdigfylte sprøyten er ikke steril.

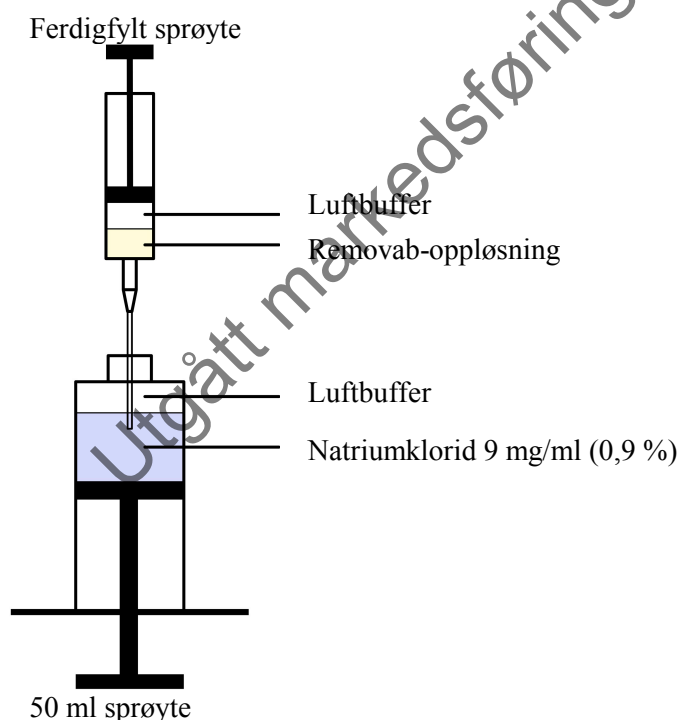
- En passende mengde, basert på doseringen, av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, skal trekkes ut med 50 ml-sprøyten (Tabell 7).
- En ekstra luftbuffer på minst 3 ml skal også finnes i 50 ml-sprøyten.
- Tupphetten på den ferdigfylte sprøyten med Removab fjernes mens sprøytetuppen peker opp.
- Den vedlagte kanylen festes til den ferdigfylte sprøyten med Removab. Det skal brukes en ny kanyle for hver sprøyte.
- Den ferdigfylte sprøtekanylen føres inn gjennom åpningen i 50 ml-sprøyten, slik at nålen senkes ned i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæsken (Figur 2).
- Hele innholdet i sprøyten (Removab-konsentrat pluss luftbuffer) injiseres fra den ferdigfylte sprøyten direkte inn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæsken.
- Stempelstangen MÅ IKKE trekkes tilbake for å skylle den ferdigfylte sprøyten, dette for å unngå kontaminasjon og sikre at korrekt volum sprøytes ut.
- 50 ml-sprøyten lukkes med en hette og rystes forsiktig for å blande oppløsningen. Eventuelle luftbobler fjernes fra 50 ml-sprøyten.

- Det avtrekkbare klistremerket som finnes på innsiden av lokket i pakningen med Removab, og som har teksten “Fortynnet Removab. Kun til intraperitoneal bruk.”, må festes til 50 ml-sprøyten som inneholder fortynnet Removab-oppløsning til intraperitoneal infusjon. Dette er et sikkerhetstiltak som skal sikre at Removab kun blir infundert med intraperitoneal administrasjonsmåte.
- 50 ml-sprøyten føres inn i infusjonspumpen.

Tabell 7 Tilberedning av Removab-oppløsning til intraperitoneal infusjon

Nummer på infusjon / Dosering	Antall ferdigfylte sprøyter med Removab		Totalvolum Removab-konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	Endelig volum til administrering
	10 mikrogram ferdigfylt sprøyte	50 mikrogram ferdigfylt sprøyte			
1. infusjon 10 mikrogram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusjon 20 mikrogram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusjon 50 mikrogram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusjon 150 mikrogram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figur 2 Illustrasjon som viser overføringen av Removab fra den ferdigfylte sprøyten til 50 ml-sprøyten



Administrasjonsmåte

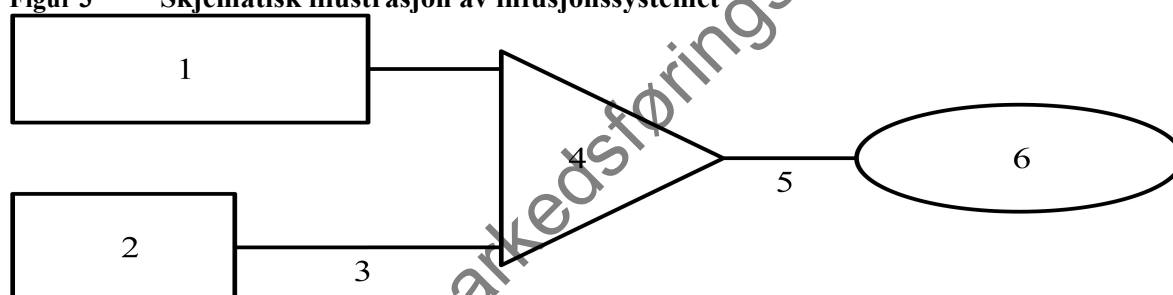
Kateteret for intraperitoneal administrering skal plasseres av en lege med erfaring i intraperitoneale administreringsprosedyrer, og plasseringen skal utføres ved hjelp av ultralyd. Kateteret brukes til drenering av ascites og infusjon av fortynnet Removab og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Det anbefales at kateteret blir værende i hulrommet i abdomen under hele behandlingsperioden. Det kan fjernes dagen etter siste infusjon.

Før hver administrering av Removab, må ascitesvæsken dreneres, i hvert fall til spontan flyt stopper eller symptomene bedres (se pkt. 4.4). Deretter skal 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske infunderes for å hjelpe til med fordeling av antistoffet i hulrommet i abdomen.

Removab skal administreres intraperitonealt over en infusjonstid på minst 3 timer ved hjelp av et konstant infusjonspumpesystem som beskrevet nedenfor:

- 50 ml-sprøyten med fortynnet Removab infusjonsvæske monteres i presisjonspumpen.
- Det tilkoblede perfusjonsslangeutstyret til presisjonspumpen forhåndsfylles med Removab infusjonsvæske. Det må brukes perfusjonsslanger med en innvendig diameter på 1 mm og en lengde på 150 cm.
- Perfusjonsslangen kobles til Y-forbindelsen.
- Parallelt med hver Removab-applikasjon infunderes 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske via en infusjonsventil / Y-forbindelse i kateterets perfusjonsslange.
- Pumpehastigheten justeres i samsvar med volumet som skal administreres og den oppsatte infusjonstiden.
- Når 50 ml-sprøyten med fortynnet Removab infusjonsvæske er tom, skiftes den ut med en 50 ml-sprøyte med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske helt til oppsatt infusjonstid er utløpt, for å fjerne dødvolum i perfusjonsslangen (ca. 2 ml) under uendrede betingelser. Gjenværende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske kan kastes.
- Kateteret holdes lukket frem til neste infusjon.
- Dagen etter siste infusjon utføres det en drenering til spontan flyt stopper. Deretter kan kateteret fjernes.

Figur 3 Skjematisk illustrasjon av infusjonssystemet



- 1 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- 2 Removab oppløsning til i.p. infusjon
- 3 Perfusjonsslanger (1 mm innvendig diameter, 150 cm lengde)
- 4 Infusjonsventil
- 5 Perfusjonsslange
- 6 Kateter

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
D - 82166 Graefelfing
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/512/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 april 2009
Dato for siste fornyelse: 18 desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Trion Pharma GmbH
Frankfurter Ring 193a
DE-80807 München
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
DE - 82166 Graefelfing
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR ELLER KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske: Removab 10 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Removab 10 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
catumaksomab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 10 mikrogram catumaksomab i 0,1 ml oppløsning, tilsvarende 0,1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte.
1 steril kanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intraperitoneal bruk, etter fortyning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
D - 82166 Graefelfing
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/512/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister: Removab 10 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Removab 10 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
catumaksomab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neovii Biotech GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1 ferdigfylt sprøyte.

Kun til intraperitoneal bruk, etter fortynning. Les pakningsvedlegget før bruk.

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte: Removab 10 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Removab 10 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
catumaksomab
Kun til intraperitoneal bruk, etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,1 ml

6. ANNET

Neovii Biotech GmbH

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske: Removab 50 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Removab 50 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
catumaksomab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mikrogram catumaksomab i 0,5 ml oppløsning, tilsvarende 0,1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte.
1 steril kanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intraperitoneal bruk, etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
D - 82166 Graefelfing
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/512/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister: Removab 50 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN

Removab 50 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
catumaksomab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neovii Biotech GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

1 ferdigfylt sprøyte.

Kun til intraperitoneal bruk, etter fortynning. Les pakningsvedlegget før bruk.

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte: Removab 50 mikrogram

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Removab 50 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
catumaksomab
Kun til intraperitoneal bruk, etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

Neovii Biotech GmbH

**ADVARSELTEKST FOR AVTREKKBAR ETIKETT SOM SKAL FESTES TIL 50 ml-
SPRØYTEN SOM INNEHOLDER FORTYNNET REMOVAB INFUSJONSVÆSKE,
OPPLØSNING**

(del av ytteremballasjen)

Fortynnet Removab.
Kun til intraperitoneal bruk.

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Removab 10 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning catumaksomab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Removab er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Removab
3. Hvordan du bruker Removab
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Removab
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Removab er og hva det brukes mot

Removab inneholder virkestoffet catumaksomab, et monoklonalt antistoff. Det gjenkjenner et protein på overflaten av kreftceller og rekrutterer immunceller for å ødelegge dem.

Removab brukes til å behandle ondartet (malign) ascites når standardbehandling ikke er tilgjengelig, eller den ikke lenger er aktuell. Ondartet ascites er en oppsamling av væske i bukhulen (peritonealt hulrom) som skyldes visse typer kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Removab

Bruk ikke Removab

- dersom du er allergisk overfor catumaksomab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor murine proteiner (fra rotte og / eller mus)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Removab. Det er viktig at du informerer legen om det dersom du har noe av følgende:

- Væskeopphopning i bukhulen.
- Kalde hender og føtter, lett ørhet, vanskeligheter med vannlatingen, økt hjerterytme og svakhet (symptomer på lavt blodvolum).
- Vektøkning, svakhet, kortpustethet og væskeopphopning (symptomer på lavt proteinnivå i blodet).
- Svimmelhet og besvimelse (symptomer på lavt blodtrykk).
- Problemer med hjertet og blodsirkulasjonen.
- Nyre- eller leverproblemer.
- Infeksjon.

Før du begynner å bruke Removab, vil legen din kontrollere din:

- Kroppsmasseindeks (BMI), som avhenger av din høyde og vekt

- Karnofsky-indeks, et mål på din generelle ytelsesstatus

Det kreves at du har en BMI over 17 (etter avtapping av ascitesvæsken) og en Karnofsky-indeks over 60 for å bruke dette legemidlet.

Infusjonsrelaterte bivirkninger og buksmerter er svært vanlig (se avsnitt 4). Du vil bli gitt andre legemidler for å redusere feber, smerter eller betennelse forårsaket av Removab (se avsnitt 3).

Barn og ungdom.

Removab skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Removab

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Removab dersom du er gravid, med mindre det er helt nødvendig.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du får bivirkninger som for eksempel svimmelhet eller frysninger under eller etter administrering, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før de blir borte igjen.

3. Hvordan du bruker Removab

Du vil bli gitt Removab under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring i behandling av kreft. Etter infusjonen med Removab, vil du bli observert i samsvar med det legen din bestemmer.

Det kan hende at du vil få andre medisiner for å redusere feber eller betennelser som forårsakes av Removab, før du starter og under behandlingen.

Removab gis som 4 intraperitoneale infusjoner med økende dose (10, 20, 50 og 150 mikrogram), med minst 2 infusjonsfrie kalenderdager (for eksempel vil du motta infusjoner på dag 0, 3, 7, 10). Infusjonen må administreres med en jevn hastighet og med en varighet på minst 3 timer. Hele behandlingsperioden skal ikke vare lenger enn 20 dager.

Et kateter plasseres i bukhulen (intraperitonealt) for hele behandlingsperioden, til dagen etter din siste infusjon.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De vanligste bivirkningene av Removab er infusjonsrelaterte bivirkninger og bivirkninger forbundet med mage- og tarmsystemet.

Infusjonsrelaterte bivirkninger

Under og etter infusjon med Removab vil mer enn 1 av 10 pasienter (svært vanlig) sannsynligvis oppleve infusjonsrelaterte bivirkninger. De vanligste infusjonsrelaterte bivirkningene, som vanligvis er milde til moderate, er feber, frysninger, kvalme og oppkast.

Dersom du får slike symptomer, informer legen din så snart som mulig. Det kan hende legen vil vurdere å redusere infusjonshastigheten av Removab eller gi deg tilleggsbehandling for å redusere disse symptomene.

En kombinasjon av symptomer, inkludert svært hurtig hjerterytme, feber og kortpustethet, kan utvikles hos opptil 4 av 100 pasienter. Disse symptomene forekommer vanligvis innen 24 timer etter infusjonen med Removab og kan bli livstruende, men kan behandles bra med tilleggsbehandling.

Dersom du får slike symptomer, informer legen din umiddelbart, da disse bivirkningene krever øyeblikkelig tilsyn og behandling.

Bivirkninger forbundet med mage- og tarmsystemet

Gastrointestinale reaksjoner som buksmerter, kvalme, oppkast og diaré forekommer hos mer enn 1 av 10 pasienter (svært vanlig), men er vanligvis milde til moderate og behandles bra med tilleggsbehandling.

Dersom du får slike symptomer, informer legen din så snart som mulig. Det kan hende legen vil vurdere å redusere infusjonshastigheten av Removab eller gi deg tilleggsbehandling for å redusere disse symptomene.

Andre alvorlige bivirkninger

Svært vanlige alvorlige bivirkninger (kan gjelde flere enn 1 av 10 personer):

- Tretthet

Vanlige alvorlige bivirkninger (kan gjelde opptil 1 av 10 personer):

- Manglende matlyst
- Uttørking (dehydrering)
- Redusert antall røde blodlegemer (anemi)
- Nedsatt nivå av kalsium og natrium i blodet
- Svært hurtig hjerterytme
- Høyt eller lavt blodtrykk
- Buksmerter ledsaget av blokkering av eller vanskeligheter med avføringen, forstoppelse
- Kortpustethet
- Oppsamling av væske rundt lungene, hvilket forårsaker smerter i brystet og pustenød
- Betennelse i gallegangene
- Rød hud, utslett
- Svært hurtig hjerterytme, feber, kortpustethet, følelse av å besvime eller ørhet
- Komplekse bivirkninger på grunn av frigjøring av betennelsesfaktorer
- Forverring av allmenntilstand, generell følelse av svakhet og uvelhet
- Væskeopphopning (væskeretensjon)
- Overfølsomhet

Mindre vanlige alvorlige bivirkninger (kan gjelde opptil 1 av 100 personer):

- Klumper under huden på baksiden av bena, som kan utvikle seg til sår og etterlate arr
- Betennelse og smerter eller brennende følelse og stikk i området rundt kateteret
- Redusert antall blodplater, problemer med blodets koagulering
- Mage- eller tarmlørdninger, som viser seg ved at man kaster opp blod eller har rød eller svart avføring
- Hudreaksjoner, alvorlig allergisk hudreaksjon (dermatitt)
- Kramper
- Lungeproblemer, herunder blodpropper i lungene
- Lavt oksygenivå i blodet
- Alvorlige nyreproblemer
- Ekstravasasjon (utilsiktet lekkasje av administrert legemiddel fra kateteret i bukhulen inn i omliggende vev)

Dersom du får slike symptomer, informer legen din så snart som mulig. Noen av disse bivirkningene kan kreve medisinsk behandling.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan gjelde opptil 1 av 10 personer):

- Smerter
- Redusert eller økt antall hvite blodceller
- Redusert nivå av kalium i blodet
- Redusert nivå av protein i blodet
- Økt nivå av bilirubin i blodet
- Følelse av at alt går rundt
- Dårlig fordøyelse, mageproblemer, halsbrann, følelse av oppblåsthet, avgang av tarmgass, munntørhet
- Influensaliknende symptomer
- Svimmelhet eller hodepine
- Brystsmerter
- Økt svetting
- Infeksjoner
- Økt proteinnivå i urinen
- Ryggsmerter, verkende muskler og ledd
- Angstfølelse og vanskeligheter med å sove
- Kløende utslett eller elveblest
- Rød hud i området rundt kateteret
- Rødme
- Hoste

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Removab

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt etter "Utl.dato" på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Den tilberedte infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Removab

- Virkestoff er catumaksomab (10 mikrogram i 0,1 ml, tilsvarende 0,1 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Removab ser ut og innholdet i pakningen

Removab er et klart og fargeløst konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte med en kanyle. Pakningsstørrelse på 1.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
D - 82166 Graefelfing
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vedrørende informasjon om fortykning og administrering av Removab, vennligst se pkt. 6.6 i preparatomtalen som følger med hver pakning med Removab 10 mikrogram og Removab 50 mikrogram.

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Removab 50 mikrogram konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning catumaksomab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Removab er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Removab
3. Hvordan du bruker Removab
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Removab
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Removab er og hva det brukes mot

Removab inneholder virkestoffet catumaksomab, et monoklonalt antistoff. Det gjenkjenner et protein på overflaten av kreftceller og rekrutterer immunceller for å ødelegge dem.

Removab brukes til å behandle ondartet (malign) ascites når standardbehandling ikke er tilgjengelig, eller den ikke lenger er aktuell. Ondartet ascites er en oppsamling av væske i bukhulen (peritonealt hulrom) som skyldes visse typer kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Removab

Bruk ikke Removab

- dersom du er allergisk overfor catumaksomab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor murine proteiner (fra rotte og / eller mus)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Removab. Det er viktig at du informerer legen om det dersom du har noe av følgende:

- Væskeopphopning i bukhulen.
- Kalde hender og føtter, lett ørhet, vanskeligheter med vannlatingen, økt hjerterytme og svakhet (symptomer på lavt blodvolum).
- Vektøkning, svakhet, kortpustethet og væskeopphopning (symptomer på lavt proteinnivå i blodet).
- Svimmelhet og besvimelse (symptomer på lavt blodtrykk).
- Problemer med hjertet og blodsirkulasjonen.
- Nyre- eller leverproblemer.
- Infeksjon.

Før du begynner å bruke Removab, vil legen din kontrollere din:

- Kroppsmasseindeks (BMI), som avhenger av din høyde og vekt

- Karnofsky-indeks, et mål på din generelle ytelsesstatus

Det kreves at du har en BMI over 17 (etter avtapping av ascitesvæsken) og en Karnofsky-indeks over 60 for å bruke dette legemidlet.

Infusjonsrelaterte bivirkninger og buksmerter er svært vanlig (se avsnitt 4). Du vil bli gitt andre legemidler for å redusere feber, smerter eller betennelse forårsaket av Removab (se avsnitt 3).

Barn og ungdom.

Removab skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Removab

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Removab dersom du er gravid, med mindre det er helt nødvendig.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du får bivirkninger som for eksempel svimmelhet eller frysninger under eller etter administrering, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før de blir borte igjen.

3. Hvordan du bruker Removab

Du vil bli gitt Removab under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring i behandling av kreft. Etter infusjonen med Removab, vil du bli observert i samsvar med det legen din bestemmer.

Det kan hende at du vil få andre medisiner for å redusere feber eller betennelser som forårsakes av Removab, før du starter og under behandlingen.

Removab gis som 4 intraperitoneale infusjoner med økende dose (10, 20, 50 og 150 mikrogram), med minst 2 infusjonsfrie kalenderdager (for eksempel vil du motta infusjoner på dag 0, 3, 7, 10). Infusjonen må administreres med en jevn hastighet og med en varighet på minst 3 timer. Hele behandlingsperioden skal ikke vare lenger enn 20 dager.

Et kateter plasseres i bukhulen (intraperitonealt) for hele behandlingsperioden, til dagen etter din siste infusjon.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De vanligste bivirkningene av Removab er infusjonsrelaterte bivirkninger og bivirkninger forbundet med mage- og tarmsystemet.

Infusjonsrelaterte bivirkninger

Under og etter infusjon med Removab vil mer enn 1 av 10 pasienter (svært vanlig) sannsynligvis oppleve infusjonsrelaterte bivirkninger. De vanligste infusjonsrelaterte bivirkningene, som vanligvis er milde til moderate, er feber, frysninger, kvalme og oppkast.

Dersom du får slike symptomer, informer legen din så snart som mulig. Det kan hende legen vil vurdere å redusere infusjonshastigheten av Removab eller gi deg tilleggsbehandling for å redusere disse symptomene.

En kombinasjon av symptomer, inkludert svært hurtig hjerterytme, feber og kortpustethet, kan utvikles hos opptil 4 av 100 pasienter. Disse symptomene forekommer vanligvis innen 24 timer etter infusjonen med Removab og kan bli livstruende, men kan behandles bra med tilleggsbehandling.

Dersom du får slike symptomer, informer legen din umiddelbart, da disse bivirkningene krever øyeblikkelig tilsyn og behandling.

Bivirkninger forbundet med mage- og tarmsystemet

Gastrointestinale reaksjoner som buksmerter, kvalme, oppkast og diaré forekommer hos mer enn 1 av 10 pasienter (svært vanlig), men er vanligvis milde til moderate og behandles bra med tilleggsbehandling.

Dersom du får slike symptomer, informer legen din så snart som mulig. Det kan hende legen vil vurdere å redusere infusjonshastigheten av Removab eller gi deg tilleggsbehandling for å redusere disse symptomene.

Andre alvorlige bivirkninger

Svært vanlige alvorlige bivirkninger (kan gjelde flere enn 1 av 10 personer):

- Tretthet

Vanlige alvorlige bivirkninger (kan gjelde opptil 1 av 10 personer):

- Manglende matlyst
- Uttørking (dehydrering)
- Redusert antall røde blodlegemer (anemi)
- Nedsatt nivå av kalsium og natrium i blodet
- Svært hurtig hjerterytme
- Høyt eller lavt blodtrykk
- Buksmerter ledsaget av blokkering av eller vanskeligheter med avføringen, forstoppelse
- Kortpustethet
- Oppsamling av væske rundt lungene, hvilket forårsaker smerter i brystet og pustenød
- Betennelse i gallegangene
- Rød hud, utslett
- Svært hurtig hjerterytme, feber, kortpustethet, følelse av å besvime eller ørhet
- Komplekse bivirkninger på grunn av frigjøring av betennelsesfaktorer
- Forverring av allmenntilstand, generell følelse av svakhet og uvelhet
- Væskeopphopning (væskeretensjon)
- Overfølsomhet

Mindre vanlige alvorlige bivirkninger (kan gjelde opptil 1 av 100 personer):

- Klumper under huden på baksiden av bena, som kan utvikle seg til sår og etterlate arr
- Betennelse og smerter eller brennende følelse og stikk i området rundt kateteret
- Redusert antall blodplater, problemer med blodets koagulering
- Mage- eller tarmlørdninger, som viser seg ved at man kaster opp blod eller har rød eller svart avføring
- Hudreaksjoner, alvorlig allergisk hudreaksjon (dermatitt)
- Kramper
- Lungeproblemer, herunder blodpropper i lungene
- Lavt oksygenivå i blodet
- Alvorlige nyreproblemer
- Ekstravasasjon (utilsiktet lekkasje av administrert legemiddel fra kateteret i bukhulen inn i omliggende vev)

Dersom du får slike symptomer, informer legen din så snart som mulig. Noen av disse bivirkningene kan kreve medisinsk behandling.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan gjelde opptil 1 av 10 personer):

- Smerter
- Redusert eller økt antall hvite blodceller
- Redusert nivå av kalium i blodet
- Redusert nivå av protein i blodet
- Økt nivå av bilirubin i blodet
- Følelse av at alt går rundt
- Dårlig fordøyelse, mageproblemer, halsbrann, følelse av oppblåsthet, avgang av tarmgass, munntørhet
- Influensaliknende symptomer
- Svimmelhet eller hodepine
- Brystsmerter
- Økt svetting
- Infeksjoner
- Økt proteinnivå i urinen
- Ryggsmerter, verkende muskler og ledd
- Angstfølelse og vanskeligheter med å sove
- Kløende utslett eller elveblest
- Rød hud i området rundt kateteret
- Rødme
- Hoste

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Removab

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt etter "Utl.dato" på etiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Den tilberedte infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Removab

- Virkestoff er catumaksomab (50 mikrogram i 0,5 ml, tilsvarende 0,1 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Removab ser ut og innholdet i pakningen

Removab er et klart og fargeløst konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte med en kanyle. Pakningsstørrelse på 1.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
D - 82166 Graefelfing
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vedrørende informasjon om fortynning og administrering av Removab, vennligst se pkt. 6.6 i preparatomtalen som følger med hver pakning med Removab 10 mikrogram og Removab 50 mikrogram.

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringsstillatelse

VEDLEGG IV

GRUNNLAG FOR EN YTTERLIGERE FORNYELSE

- **Grunnlag for én ytterligere fornyelse**

Basert på data som har blitt tilgjengelig etter godkjenning av den innledende markedsføringstillatelsen, anser CHMP at nytte/risiko-forholdet for Removab forblir positivt, men anser at sikkerhetsprofilen skal overvåkes nøye av følgende grunner:

- Usikkerhet vedrørende kunnskap om sjeldne bivirkninger ettersom sikkerhetsdatabasen fortsatt er svært begrenset på grunn av det lave antallet pasienter behandlet med Removab.

Basert på sikkerhetsprofilen til Removab, som forutsetter innsending av PSUR én gang i året, konkluderte CHMP derfor med at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn ytterligere en søknad om fornyelse om 5 år.

Utgått markedsføringstillatelse