

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 10 mikrogramów katumaksomabu\* w 0,1 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

\*szczurze-mysie hybrydowe przeciwciało monoklonalne IgG2 wytwarzane w szczurzej-mysiej hybrydowej linii komórek hybrydoma

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Removab jest wskazany do dootrzewnowego leczenia wodobrzusza nowotworowego u dorosłych z rakami EpCAM-pozytywnymi, kiedy standardowa terapia nie jest odpowiednia lub nie jest już możliwa.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Removab musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

#### Dawkowanie

Przed infuzją dootrzewnową zalecana jest premedykacja lekami przeciwbólowymi/ przeciwwgorączkowymi/ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (patrz punkt 4.4).

Schemat dawkowania produktu Removab obejmuje następujące cztery infuzje dootrzewnowe:

Dawka 1	10 mikrogramów w dniu 0
Dawka 2	20 mikrogramów w dniu 3
Dawka 3	50 mikrogramów w dniu 7
Dawka 4	150 mikrogramów w dniu 10

Produkt Removab należy podawać jako infuzję dootrzewnową o stałej prędkości z czasem infuzji wynoszącym przynajmniej 3 godziny. W badaniach klinicznych badano czasy infuzji wynoszące 3 godziny i 6 godzin. Dla pierwszej z czterech dawek można rozważyć czas infuzji wynoszący 6 godzin w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Między dniami infuzji musi być zachowany odstęp przynajmniej dwóch dni kalendarzowych bez podawania infuzji. Odstęp między dniami infuzji może być przedłużony w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych. Całkowity czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 20 dni.

#### *Monitorowanie pacjenta*

Po zakończeniu infuzji produktu Removab zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta. W głównym badaniu pacjenci byli poddawani obserwacji przez 24 h po każdej infuzji.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby większego stopnia niż umiarkowane i (lub) z przynajmniej 70% wątroby z przerzutami i (lub) zakrzepicą/niedrożnością żyły wrotnej. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności nerek większego stopnia niż łagodne. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Removab u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w dopuszczonym wskazaniu.

### Sposób podawania

Removab należy podawać wyłącznie w **infuzji dootrzewnowej**.

Produktu Removab **nie wolno** podawać jako bolusa dootrzewnowego ani w żaden inny sposób. Informacje dotyczące systemu perfuzyjnego do stosowania, patrz punkt 4.4.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu leczniczego*

Przed podaniem produktu Removab należy rozcieńczyć koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Rozcieńczony roztwór do infuzji Removab podaje się następnie dootrzewnowo w postaci infuzji o stałej prędkości przy użyciu odpowiedniego systemu pompy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na białka gryżoni (szczurze i (lub) mysie).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu Removab **nie wolno** podawać jako bolusa ani w żaden inny sposób niż dootrzewnowo.

#### Objawy związane z uwalnianiem cytokin

Ponieważ uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksycznych jest inicjowane poprzez wiązanie katumaksomabu z komórkami odpornościowymi i nowotworowymi, objawy kliniczne związane z uwalnianiem cytokin, takie jak gorączka, nudności, wymioty i dreszcze, były bardzo często zgłaszane w trakcie i po podawaniu produktu Removab (patrz punkt 4.8). Duszność i niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze są często obserwowane. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym przed infuzją produktu Removab zwykle podawano dożylnie 1 000 mg paracetamolu w celu kontroli bólu i gorączki. Pomimo tej premedykacji u pacjentów występowały wyżej opisane działania niepożądane o nasileniu do stopnia 3. zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*US National Cancer Institute*), wersja 3.0. Zalecana jest inna lub dodatkowa standardowa premedykacja lekami przeciwbólowymi/ przeciwgorączkowymi/ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*Systemic Inflammatory Response Syndrome/SIRS*), który może również często występować z powodu sposobu działania katumaksomabu, rozwija się przeważnie w ciągu 24 godzin po infuzji produktu Removab, z takimi objawami jak gorączka, tachykardia, szybkie oddychanie i leukocytoza (patrz punkt 4.8). W celu ograniczenia ryzyka właściwa jest standardowa terapia lub premedykacja, np. lekami przeciwbólowymi / przeciwgorączkowymi / niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

#### Bóle brzucha

Często zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane. Ten przemijający efekt jest uważany częściowo za następstwo dootrzewnowej drogi podania.

#### Stan sprawności ogólnej i wskaźnik masy ciała BMI

Przed terapią produktem Removab wymagany jest dobry stan sprawności ogólnej, wyrażony wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) > 17 (obliczanym po drenażu płynu puchlinowego) i wskaźnikiem Karnofsky'ego > 60.

#### Ostre infekcje

Nie jest zalecane podawanie produktu Removab w przypadku obecności czynników zakłócających pracę układu immunologicznego, w szczególności ostrych infekcji.

#### Drenaż płynu puchlinowego

Właściwe postępowanie medyczne w zakresie drenażu płynu puchlinowego jest warunkiem koniecznym leczenia produktem Removab, niezbędnym do zapewnienia stabilnej czynności układu krążenia i nerek. Musi ono obejmować przynajmniej drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów i w razie konieczności wspomagającą terapię substytucyjną krystaloidami i (lub) koloidami.

#### Pacjenci z niewydolnością hemodynamiczną, obrzękiem lub hipoproteinemią

Przed każdą infuzją produktu Removab należy ocenić objętość krwi, stężenie białek we krwi, ciśnienie tętnicze krwi, tętno i czynność nerek. **Przed każdą infuzją produktu Removab konieczne jest wyleczenie takich stanów jak hipowolemia, hipoproteinemia, niedociśnienie, dekompensacja krążenia oraz ostre zaburzenie czynności nerek.**

#### Zaburzenie czynności wątroby lub zakrzepica/niedrożność żyły wrotnej

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby większego stopnia niż umiarkowane i (lub) z ponad 70% wątroby z przerzutami i (lub) zakrzepicą/niedrożnością żyły wrotnej. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka.

#### Zaburzenie czynności nerek

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności nerek większego stopnia niż łagodne. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania katumaksomabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt Removab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy katumaksomab/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Removab biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu katumaksomabu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Removab wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom, u których występują objawy związane z infuzją, należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu aż do ustąpienia objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wymienione poniżej pochodzą ze zintegrowanej analizy bezpieczeństwa obejmującej 12 badań klinicznych. 728 pacjentów otrzymywało dootrzewnowo katumaksomab, 293 pacjentów w postaci infuzji 6-godzinnych i 435 pacjentów w postaci infuzji 3-godzinnych. Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Removab charakteryzuje się objawami związanymi z uwalnianiem cytokin i reakcjami żołądkowo-jelitowymi.

Reakcje związane z uwalnianiem cytokin: SIRS, czyli potencjalnie zagrażające życiu połączenie tachykardii, gorączki i (lub) duszności, może rozwinąć się w ciągu 24 godzin po infuzji katumaksomabu i ustępuje po leczeniu objawowym. Inne reakcje związane z uwalnianiem cytokin, takie jak gorączka, dreszcze, nudności i wymioty, są bardzo często zgłaszanymi reakcjami o nasileniu stopnia 1 i 2 według skali CTCAE (US National Cancer Institute, wersja 4.0). Objawy te odzwierciedlają mechanizm działania katumaksomabu i są zazwyczaj całkowicie odwracalne..

Reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, są bardzo częste i występują przeważnie z nasileniem stopnia 1 lub 2 według skali CTCAE, ale obserwowano również nasilenie większego stopnia. Reagują one na odpowiednie leczenie objawowe.

Profil bezpieczeństwa katumaksomabu przy użyciu czasu infuzji wynoszącego 3 godz. w porównaniu z czasem infuzji wynoszącym 6 godz. jest przeważnie porównywalny pod względem rodzaju, częstotliwości i ciężkości. Zaobserwowano większą częstotliwość występowania niektórych działań niepożądanych w porównaniu z podawaniem przez 3 godz., w tym dreszcze i niedociśnienie tętnicze (stopnia 1 / 2), biegunkę (wszystkich stopni) i zmęczenie (stopnia 1 / 2).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji narządów. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących leczenie katumaksomabem**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
<i>Często</i>	Zakażenie.
<i>Niezbyt często</i>	Rumień stwardniały*, zakażenie związane z wyrobem medycznym*.
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Często</i>	Niedokrwistość*, limfopenia, leukocytoza, neutrofilia.
<i>Niezbyt często</i>	Trombocytopenia*, koagulopatia*.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Często</i>	Zespół uwalniania cytokin*, nadwrażliwość*.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	

<i>Często</i>	Zmniejszone łaknienie*/anoreksja, odwodnienie*, hipokaliemia, hipoalbuminemia, hiponatremia*, hipokalcemia*, hipoproteinemia.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często</i>	Niepokój, bezsenność.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Często</i>	Ból głowy, zawroty głowy.
<i>Niezbyt często</i>	Drgawki*.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Często</i>	Zawroty głowy.
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Często</i>	Tachykardia*, w tym tachykardia zatokowa.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często</i>	<u>Niedociśnienie*</u> , <u>nadciśnienie tętnicze*</u> , nagłe zaczerwienienie twarzy.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często</i>	<u>Duszność*</u> , wysięk opłucnowy*, kaszel.
<i>Niezbyt często</i>	Zatorowość płucna*, hipoksja*.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często</i>	<u>Bóle brzucha*</u> , <u>nudności*</u> , <u>wymioty*</u> , biegunka*.
<i>Często</i>	Zaparcia*, dyspepsja, rozdęcie brzucha, niedrożność przepuszczająca jelit (subileus)*, wzdęcia, zaburzenia gastryczne, niedrożność jelit*, choroba refluksowa przełyku, suchość w jamie ustnej.
<i>Niezbyt często</i>	Krwotok żołądkowo-jelitowy*, niedrożność jelit*.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często</i>	Zapalenie dróg żółciowych*, hiperbilirubinemia.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Często</i>	Wysypka*, rumień*, nadmierna potliwość, świąd.
<i>Niezbyt często</i>	Odczyn skórny*, alergiczne zapalenie skóry*.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Często</i>	Ból pleców, ból mięśni, ból stawów.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Często</i>	Proteinuria.
<i>Niezbyt często</i>	Ostra niewydolność nerek*.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często</i>	<u>Gorączka*</u> , <u>zmęczenie*</u> , <u>dreszcze*</u> .
<i>Często</i>	Ból, astenia*, <u>zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)*</u> , obrzęk, w tym obrzęk obwodowy*, ogólne pogorszenia stanu zdrowia*, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie*, rumień w miejscu wprowadzenia cewnika.
<i>Niezbyt często</i>	Wynaczynienie*, stan zapalny w miejscu podania*.

\*były również zgłaszane jako poważne działania niepożądane  
podkreślenie: patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Stosuje się następujące kryteria CTCAE amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*National Cancer Institute*) (wersja 4.0):

Stopień 1 CTCAE = łagodne, stopień 2 CTCAE = umiarkowane, stopień 3 CTCAE = ciężkie, stopień 4 CTCAE = zagrażające życiu

#### Objawy związane z uwalnianiem cytokin o większym nasileniu

U 5,1% pacjentów gorączka osiągnęła nasilenie stopnia 3 według skali CTCAE, podobnie jak zespół uwalniania cytokin (1,0%), dreszcze (0,8%), nudności (3,4%), wymioty (4,4%), duszność (1,6%) oraz niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze (2,1%/0,8%). U jednego pacjenta (0,1%) zgłoszono duszność, a u

3 pacjentów (0,4%) niedociśnienie tętnicze o nasileniu stopnia 4 według skali CTCAE. Objawy bólowe i gorączkowe można złagodzić lub ich uniknąć poprzez premedykację (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)*

U 3,8% pacjentów w ciągu 24 godzin po infuzji katumaksomabu obserwowano objawy SIRS. U trzech pacjentów (0,4%) obserwowano nasilenie stopnia 4 według skali CTCAE. Reakcje te ustąpiły po leczeniu objawowym.

#### *Bóle brzucha*

U 43,7% pacjentów zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane, z czego u 8,2% pacjentów osiągnęły one nasilenie stopnia 3., ale ustąpiły po leczeniu objawowym.

#### *Enzymy wątrobowe*

Często obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po podaniu produktu leczniczego Removab. Generalnie zmiany parametrów laboratoryjnych nie miały znaczenia klinicznego i po zakończeniu leczenia najczęściej powracały do wartości początkowej. Dalsze badania diagnostyczne lub leczenie należy rozważyć jedynie w przypadku klinicznie istotnego lub trwałego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. U pacjentów otrzymujących większą od zalecanej dawkę katumaksomabu wystąpiły cięższe (stopień 3) działania niepożądane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC09

#### Mechanizm działania

Katumaksomab jest trójfunkcyjnym szczurzym-mysim hybrydowym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym swoiście przeciw antygenowi cząsteczki adhezyjnej komórek nabłonkowych (EpCAM) i antygenowi CD3.

W większości rodzajów złośliwych nowotworów nabłonkowych następuje nadmierna ekspresja antygeny EpCAM (Tabela 2). Ekspresja CD3 następuje na dojrzałych komórkach T jako element receptora komórek T. Trzecie funkcjonalne miejsce wiązania w rejonie Fc katumaksomabu umożliwia interakcję z pomocniczymi komórkami odpornościowymi poprzez receptory Fcγ.

Ze względu na właściwości wiązania katumaksomabu komórki nowotworowe, komórki T i pomocnicze komórki odpornościowe znacznie się do siebie zbliżają. W związku z tym indukowana jest wspólna odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym, obejmująca różne mechanizmy działania, takie jak aktywacja komórek T, cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity/ ADCC*), cytotoksyczność zależna od dopełniacza (*complement-dependent cytotoxicity/ CDC*) i fagocytoza. Prowadzi to do zniszczenia komórek nowotworowych.

**Tabela 2 Ekspresja EpCAM w najbardziej istotnych rodzajach raka powodujących wodobrzusze**

Rodzaj raka	Dane z piśmiennictwa		Dane retrospektywne z badania IP-CAT-AC-03
	Odsetek nowotworów z ekspresją EpCAM	Odsetek wysięków EpCAM-pozytywnych	Odsetek wysięków EpCAM-pozytywnych
Jajnika	90-92	79-100	98
Żołądka	96	75-100	100
Okreźnicy	100	87-100	100
Trzustki	98	83-100	80
Piersi	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

\*= zrazikowy rak piersi

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwnowotworową katumaksomabu wykazano *in vitro* oraz *in vivo*. Skuteczne, pośredniczone przez katumaksomab zabijanie komórek nowotworowych *in vitro* obserwowano dla komórek docelowych z małą i dużą ekspresją antygenu EpCAM, niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego. Aktywność przeciwnowotworową katumaksomabu *in vivo* potwierdzono na immunologicznie upośledzonym mysim modelu raka jajnika, w którym rozwój nowotworu był opóźniony przez dootrzewnowe leczenie katumaksomabem i ludzkimi komórkami jednojądrzastymi krwi obwodowej.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność katumaksomabu wykazano w dwóch badaniach klinicznych fazy III. Do tych badań klinicznych nie włączono pacjentów rasy innej niż biała.

#### IP-REM-AC-01

Zasadnicze badanie kliniczne przeprowadzone w dwóch grupach, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, fazy II/III z udziałem 258 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na tle raków EpCAM-pozytywnych, z których 170 było przydzielonych losowo do leczenia katumaksomabem. Badanie to porównywało paracentezę i katumaksomab wobec samej paracentezy (grupa kontrolna).

Katumaksomab stosowano u pacjentów, u których standardowe leczenie nie było dostępne lub nie było już możliwe i których stan ogólny według skali Karnofsky'ego wynosił przynajmniej 60. Katumaksomab podawano w czterech infuzjach dootrzewnowych w zwiększających się dawkach 10, 20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio w dniu 0., 3., 7. i 10. (patrz punkt 4.2). W głównym badaniu IP-REM-AC-01 98% pacjentów było hospitalizowanych przez średnio 11 dni.

W tym badaniu pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia bez punkcji, który był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Wyniki dla czasu przeżycia bez punkcji oraz czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza pod względem mediany i współczynnika ryzyka są przedstawione w Tabeli 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza są przedstawione na Rysunku 1.

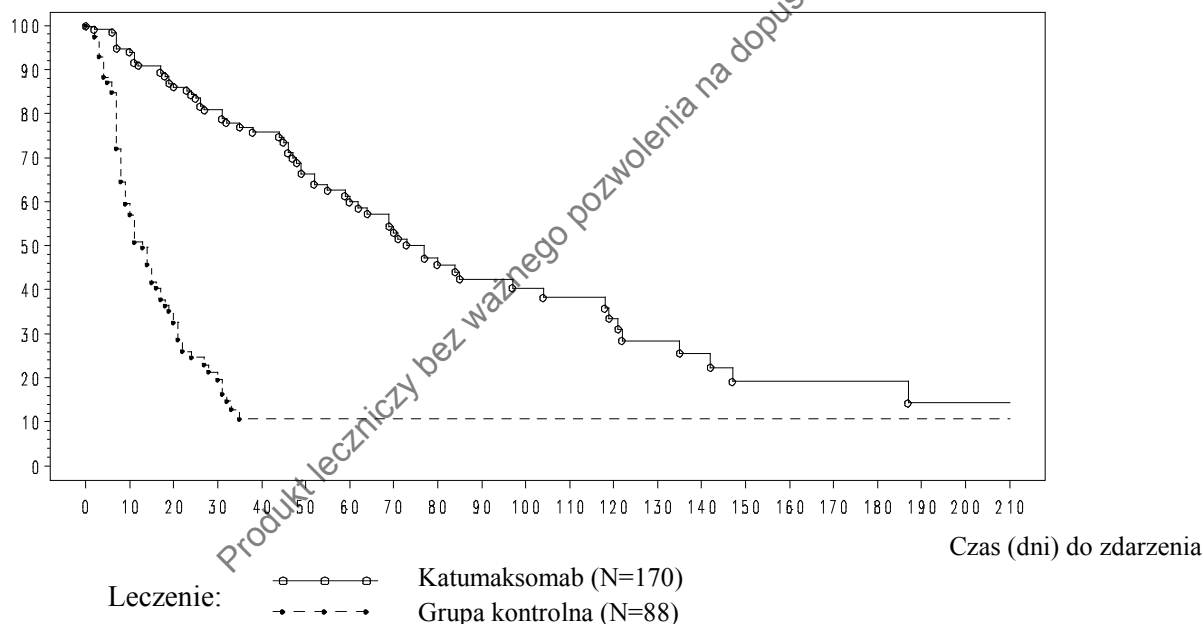


**Tabela 3 Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji i czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza) badania IP-REM-AC-01**

Zmienna	Paracenteza + katumaksomab (N=170)	Paracenteza (grupa kontrolna) (N=88)
<b>Czas przeżycia bez punkcji</b>		
Mediana czasu przeżycia bez punkcji (dni)	44	11
95% CI dla mediany (dni)	[31; 49]	[9; 16]
Wartość p (test log-rank)	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (HR)	0,310	
95% CI dla HR	[0,228; 0,423]	
<b>Czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza</b>		
Mediana czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza (dni)	77	13
95% CI dla mediany (dni)	[62;104]	[9; 17]
Wartość p (test log-rank)	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (HR)	0,169	
95% CI dla HR	[0,114; 0,251]	

**Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera określające czas do pierwszej koniecznej punkcji terapeutycznej wodobrzusza w badaniu IP-REM-AC-01**

Szacowane prawdopodobieństwo braku konieczności punkcji (%)



N: liczba pacjentów w badanej grupie.

Skuteczność leczenia paracentezą i katumaksomabem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM – pozytywne były statystycznie znamienne wyższe niż leczenie samą paracentezą pod względem czasu przeżycia bez punkcji i czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza.

Po zakończeniu badania pacjentów obserwowano dalej aż do końca ich życia w celu oceny całkowitego czasu przeżycia (Tabela 4).

**Tabela 4** Całkowity czas przeżycia badania IP-REM-AC-01 w fazie po zakończeniu badania

	Paracenteza + katumaksomab (N=170)	Paracenteza (grupa kontrolna) (N=88)
Współczynnik ryzyka (HR)	0,798	
95% CI dla HR	[0,606; 1,051]	
6-miesięczny współczynnik przeżycia	27,5%	17,1%
1-roczny współczynnik przeżycia	11,4%	2,6%
Mediana całkowitego czasu przeżycia (dni)	72	71
95% CI dla mediany (dni)	[61; 98]	[54; 89]
Wartość p (test log-rank)	0,1064	

Łącznie 45 spośród 88 (51%) pacjentów z grupy kontrolnej zmieniło grupę w celu otrzymania aktywnego leczenia katumaksomabem.

#### IP-CAT-AC-03

W tym potwierdzającym, przeprowadzonym w dwóch grupach, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy IIIb z udziałem 219 pacjentów z rakiem nabłonkowym z objawowym wodobrzuszem nowotworowym wymagającym punkcji terapeutycznej wodobrzusza, oceniano leczenie katumaksomabem z 25 mg prednizolonu w premedykacji w porównaniu do katumaksomabu w monoterapii. Katumaksomab podawano w czterech trwających 3 godziny infuzjach dootrzewnowych z jednakową szybkością w dawkach 10, 20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio w dniach 0., 3., 7. i 10. w obu grupach badania. Populacja pacjentów była porównywalna z badaniem zasadniczym.

W celu oceny wpływu premedykacji prednizolonem na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność badano pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania „złożona ocena bezpieczeństwa stosowania” i równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności „czas przeżycia bez punkcji”.

Złożona ocena bezpieczeństwa stosowania stanowiła ocenę częstości i nasilenia głównych znanych działań niepożądanych obejmujących gorączkę, nudności, wymioty i ból brzucha w obu leczonych grupach. Podawanie prednizolonu w premedykacji nie powodowało zmniejszenia tych działań niepożądanych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, tj. czas przeżycia bez punkcji, był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze (identycznie jak w badaniu zasadniczym).

**Tabela 5 Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji i czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza) badania IP-CAT-AC-03**

Zmienna	Katumaksomab + prednizolon (N=111)	Katumaksomab (N=108)	Populacja zbiorcza badania (N=219)
<b>Czas przeżycia bez punkcji</b>			
Mediana czasu przeżycia bez punkcji (dni)	30	37	35
95% CI dla mediany (dni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Wartość p (test log-rank)	0,402		
Współczynnik ryzyka (HR) (katumaksomab w porównaniu do katumaksomabu + prednizolonu)	1,130		
95% CI dla HR	[0,845; 1,511]		
<b>Czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza</b>			
Mediana czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza (dni)	78	102	97
95% CI dla mediany (dni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Wartość p (test log-rank)	0,599		
Współczynnik ryzyka (HR) (katumaksomab w porównaniu do katumaksomabu + prednizolonu)	0,901		
95% CI dla HR	[0,608; 1,335]		

Jako drugorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniano całkowity czas przeżycia (Tabela 6).

**Tabela 6 Całkowity czas przeżycia badania IP-CAT-AC-03 w fazie po zakończeniu badania**

	Katumaksomab + prednizolon (N=111)	Katumaksomab (N=108)	Połączona populacja badania (N=219)
Mediana całkowitego czasu przeżycia (dni)	124	86	103
95% CI dla mediany (dni)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
Wartość p (test log-rank)	0,186		
Współczynnik ryzyka (HR) (katumaksomab w porównaniu do katumaksomabu + prednizolonu)	1,221		
95% CI dla HR	[0,907; 1,645]		

### Immunogenność

Indukcja ludzkich przeciwciał przeciw antygenom gryzoni (mysim i (lub) szczurzym) (HAMA/HARA) jest wewnętrznym efektem przeciwciał monoklonalnych gryzoni. Aktualne dane dotyczące katumaksomabu pochodzące z kluczowego badania wykazują, że tylko 5,6% pacjentów (7/124 pacjentów) miało wynik pozytywny na przeciwciała HAMA przed czwartą infuzją. Przeciwciała HAMA były obecne u 94% pacjentów miesiąc po ostatniej infuzji katumaksomabu. Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości.

Pacjenci, u których przeciwciała HAMA rozwinęły się 8 dni po leczeniu katumaksomabem, wykazali większą poprawę w zakresie wyniku klinicznego, mierzonego na podstawie czasu przeżycia bez punkcji, czasu do następnej punkcji i całkowitego czasu przeżycia, w porównaniu z pacjentami z wynikiem negatywnym na przeciwciała HAMA.

W badaniu wykonalności oceniającym drugi cykl infuzji dootrzewnowych obejmujących podanie 10, 20, 50 i 150 mikrogramów katumaksomabu u 8 pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raka (IP-CAT-AC-04) deaminazę adenozyiny (ADA) wykrywano we wszystkich dostępnych próbkach wodobrzusza i osocza podczas skriningu. Wynik ADA pozostawał dodatni u pacjentów podczas fazy leczenia i obserwacji. Pomimo istniejących wcześniej wartości ADA wszyscy pacjenci

otrzymali wszystkie 4 infuzje katumaksomabu. Mediana czasu przeżycia bez punkcji wynosiła 47,5 dni, mediana czasu do pierwszej punkcji terapeutycznej 60,0 dni i mediana ogólnego całkowitego czasu przeżycia 406,5 dni. U wszystkich pacjentów wystąpiły objawy związane z mechanizmem działania katumaksomabu z profilem bezpieczeństwa porównywalnym w zakresie charakteru do pierwszego cyklu infuzji dootrzewnowych. Nie obserwowano żadnych reakcji nadwrażliwości.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę katumaksomabu w trakcie i po czterech infuzjach dootrzewnowych 10, 20, 50 i 150 mikrogramów katumaksomabu badano u 13 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM – pozytywnych.

Zróznicowanie między pacjentami było duże. Średnia geometryczna  $C_{max}$  w osoczu wynosiła około 0,5 ng/ml (przedział od 0 do 2,3), a średnia geometryczna AUC w osoczu wynosiła około 1,7 dnia\* ng/ml (przedział od < LLOQ (dolnej granicy kwantyfikacji) do 13,5). Średnia geometryczna pozornego końcowego okresu półtrwania fazy eliminacji w osoczu ( $t_{1/2}$ ) wynosiła około 2,5 dni (przedział od 0,7 do 17).

Stężenie katumaksomabu było wykrywalne w płynie puchlinowym i w osoczu. Stężenie zwiększało się wraz z liczbą infuzji i podawanych dawek u większości pacjentów. Stężenie w osoczu zwykle zmniejszało się po osiągnięciu wartości maksymalnej po każdej dawce.

### Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie katumaksomabu zwierzętom nie prowadziło do żadnych nieprawidłowych oznak lub związanej z lekiem toksyczności ostrej ani nietolerancji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia/infuzji. Wnioski te mają jednak ograniczoną wartość ze względu na dużą swoistość gatunkową katumaksomabu.

Nie przeprowadzono badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

*Po rozcieńczeniu*

Przygotowany roztwór do infuzji zachowuje fizyczną i chemiczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 2 – 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Ze względów mikrobiologicznych, produkt należy natychmiast użyć. Jeśli nie został on bezzwłocznie użyty, na użytkownika spoczywa odpowiedzialność za ustalenie okresu i warunków przechowywania przed użyciem. Zwykle zaleca się przechowywanie produktu nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ampułkostrzykawce (szkło typu I, silikonowane) z korkiem (guma bromobutyłowa) i systemem luer-lock (polipropylen silikonowany i poliwęglan) z wieczkiem (guma butadienowo-styrenowa) z kaniulą, opakowanie po 1.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

##### Usuwanie

Brak szczególnych wymagań.

##### Wymagane materiały i wyposażenie

Następujące składniki są wymagane do rozcieńczenia i podania produktu Removab, ponieważ Removab może być stosowany wyłącznie przy użyciu:

- polipropylenowych strzykawek 50 ml
- polietylenowych przewodów perfuzyjnych o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm
- poliwęglanowych zaworów infuzyjnych/łączników rozgałęzionych
- cewników poliuretanowych, cewników poliuretanowych z powłoką silikonową

Ponadto potrzebne są:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań
- precyzyjna pompa perfuzyjna

##### Instrukcje dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Removab powinien być przygotowany przez pracownika służby zdrowia przy użyciu odpowiedniej techniki aseptycznej.

Powierzchnia zewnętrzna ampułkostrzykawki nie jest sterylna.

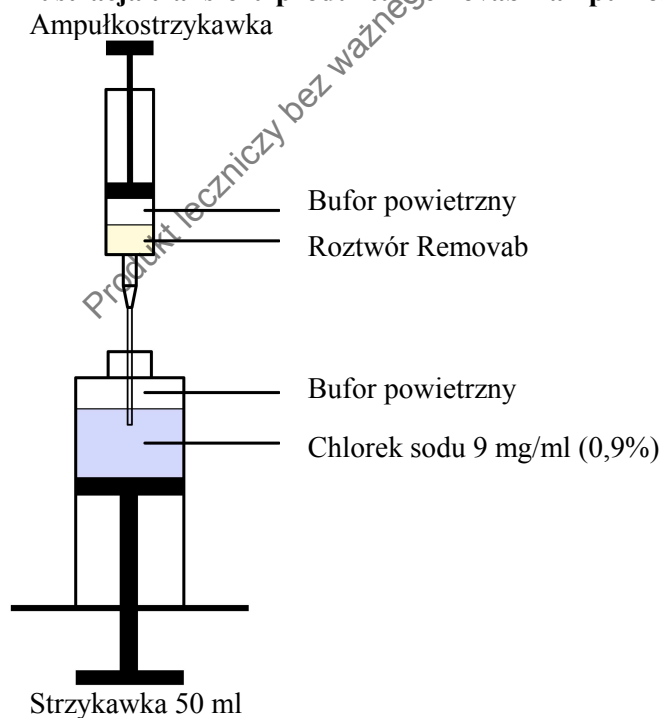
- W zależności od dawki pobrać odpowiednią ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki 50 ml (Tabela 7).
- Zachować dodatkowo przynajmniej 3 ml buforu powietrznego w strzykawce 50 ml.
- Zdjąć wieczko z ampułkostrzykawki z produktem Removab, trzymając strzykawkę z końcówką zwróconą do góry.
- Na ampułkostrzykawkę z produktem Removab nałożyć dołączoną kaniulę. Do każdej strzykawki należy używać nowej kaniuli.
- Włożyć kaniulę z ampułkostrzykawką przez otwór strzykawki 50 ml, tak by kaniula była zanurzona w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (Rysunek 2).
- Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki (koncentrat Removab i bufor powietrzny) z ampułkostrzykawki bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

- NIE WOLNO odciągać tłoka w celu przepłukania ampułkostrzykawki, aby uniknąć skażenia i zapewnić pobranie prawidłowej objętości.
- Zamknąć strzykawkę 50 ml wieczkiem i delikatnie nią wstrząsnąć w celu wymieszania roztworu. Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki 50 ml.
- Zrywaną nalepkę, przyklejoną na wewnętrznej stronie pudełka z produktem Removab, z tekstem „Rozcieńczony Removab. Tylko do podania dootrzewnowego.” należy nakleić na strzykawkę 50 ml zawierającą rozcieńczony roztwór do infuzji dootrzewnowej Removab. Jest to środek ostrożności w celu zapewnienia, że produkt Removab będzie podawany we wlewie wyłącznie drogą dootrzewnową.
- Włożyć strzykawkę 50 ml do pompy infuzyjnej.

**Tabela 7 Przygotowanie roztworu Removab do infuzji dootrzewnowej**

Numer infuzji/ Dawka	Liczba wymaganych ampułkostrzykawk Removab		Całkowita objętość koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji Removab	Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań	Końcowa objętość do podania
	Ampułkostrzykawka 10 mikrogramów	Ampułkostrzykawka 50 mikrogramów			
Infuzja 1. 10 mikrogramów	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Infuzja 2. 20 mikrogramów	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Infuzja 3. 50 mikrogramów		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Infuzja 4. 150 mikrogramów		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**Rysunek 2 Ilustracja transferu produktu Removab z ampułkostrzykawki do strzykawki 50 ml**



#### Sposób podawania

Cewnik do podawania dootrzewnowego powinien być wprowadzony pod kontrolą ultrasonograficzną przez lekarza posiadającego doświadczenie w procedurach dootrzewnowego podawania leków.

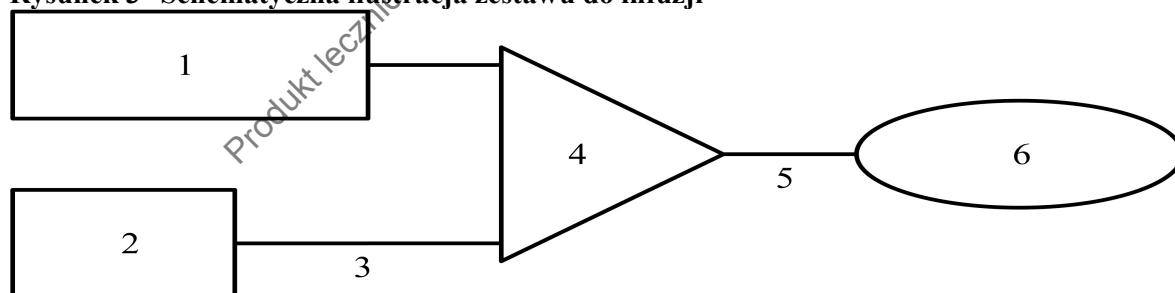
Cewnik jest stosowany do drenażu płynu puchlinowego oraz infuzji rozcieńzonego produktu Removab i roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zalecane jest pozostawienie cewnika w jamie brzusznej w trakcie całego okresu leczenia. Można go usunąć dzień po ostatniej infuzji.

Przed każdym podaniem produktu Removab konieczny jest drenaż płynu puchlinowego przynajmniej do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4). Następnie należy przed każdym podaniem produktu Removab podać 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań we wlewie dla zapewnienia wspomaganie rozprowadzania przeciwciał w jamie brzusznej.

Removab należy podawać dootrzewnowo poprzez stały system pompy infuzyjnej przez czas infuzji wynoszący przynajmniej 3 godziny w sposób opisany poniżej:

- Zamontować strzykawkę 50 ml zawierającą rozcieńczony roztwór do infuzji Removab w pompie precyzyjnej.
- Podłączony system przewodów perfuzyjnych pompy precyzyjnej napełnić rozcieńczonym roztworem do infuzji Removab. Konieczne jest użycie przewodów perfuzyjnych o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm.
- Podłączyć przewody perfuzyjne z łącznikami rozgałęzionymi.
- Równoległe z każdym podaniem produktu Removab wlać 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez zawór infuzyjny/łącznik rozgałęziony do przewodu perfuzyjnego cewnika.
- Dostosować szybkość pompy do objętości, która ma być podana, oraz wyznaczonego czasu infuzji.
- Po opróżnieniu strzykawki 50 ml zawierającej rozcieńczony roztwór produktu Removab do infuzji należy wymienić ją na strzykawkę 50 ml zawierającą 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań aż do końca wyznaczonego czasu infuzji w celu uwolnienia martwej objętości w przewodzie perfuzyjnym (około 2 ml) w niezmiennych warunkach. Pozostały roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań można usunąć.
- Do następnej infuzji cewnik powinien pozostać zamknięty.
- Dzień po ostatniej infuzji należy wykonać drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu. Następnie można usunąć cewnik.

**Rysunek 3 Schematyczna ilustracja zestawu do infuzji**



- 1 250 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Roztwór do infuzji i.p. Removab**
- 3 Przewody perfuzyjne (średnica wewn. 1 mm, długość 150 cm)**
- 4 Zawór infuzyjny**
- 5 Przewód perfuzyjny**
- 6 Cewnik**

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/512/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów katumaksomabu\* w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

\*szczurze-mysie hybrydowe przeciwciało monoklonalne IgG2 wytwarzane w szczurzej-mysiej hybrydowej linii komórek hybridoma

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Removab jest wskazany do dootrzewnowego leczenia wodobrzusza nowotworowego u dorosłych z rakami EpCAM-pozytywnymi, kiedy standardowa terapia nie jest odpowiednia lub nie jest już możliwa.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Removab musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

#### Dawkowanie

Przed infuzją dootrzewnową zalecana jest premedykacja lekami przeciwbólowymi/ przeciwwgorączkowymi/ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (patrz punkt 4.4).

Schemat dawkowania produktu Removab obejmuje następujące cztery infuzje dootrzewnowe:

Dawka 1	10 mikrogramów w dniu 0
Dawka 2	20 mikrogramów w dniu 3
Dawka 3	50 mikrogramów w dniu 7
Dawka 4	150 mikrogramów w dniu 10

Produkt Removab należy podawać jako infuzję dootrzewnową o stałej prędkości z czasem infuzji wynoszącym przynajmniej 3 godziny. W badaniach klinicznych badano czasy infuzji wynoszące 3 godziny i 6 godzin. Dla pierwszej z czterech dawek można rozważyć czas infuzji wynoszący 6 godzin w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Między dniami infuzji musi być zachowany odstęp przynajmniej dwóch dni kalendarzowych bez podawania infuzji. Odstęp między dniami infuzji może być przedłużony w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych. Całkowity czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 20 dni.

#### *Monitorowanie pacjenta*

Po zakończeniu infuzji produktu Removab zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta. W głównym badaniu pacjenci byli poddawani obserwacji przez 24 h po każdej infuzji.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby większego stopnia niż umiarkowane i (lub) z przynajmniej 70% wątroby z przerzutami i (lub) zakrzepicą/niedrożnością żyły wrotnej. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności nerek większego stopnia niż łagodne. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Removab u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w dopuszczonym wskazaniu.

### Sposób podawania

Removab należy podawać wyłącznie w **infuzji dootrzewnowej**.

Produktu Removab **nie wolno** podawać jako bolusa dootrzewnowego ani w żaden inny sposób. Informacje dotyczące systemu perfuzyjnego do stosowania, patrz punkt 4.4.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu leczniczego*

Przed podaniem produktu Removab należy rozcieńczyć koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Rozcieńczony roztwór do infuzji Removab podaje się następnie dootrzewnowo w postaci infuzji o stałej prędkości przy użyciu odpowiedniego systemu pompy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na białka gryżoni (szczurze i (lub) mysie).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu Removab **nie wolno** podawać jako bolusa ani w żaden inny sposób niż dootrzewnowo.

#### Objawy związane z uwalnianiem cytokin

Ponieważ uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksycznych jest inicjowane poprzez wiązanie katumaksomabu z komórkami odpornościowymi i nowotworowymi, objawy kliniczne związane z uwalnianiem cytokin, takie jak gorączka, nudności, wymioty i dreszcze, były bardzo często zgłaszane w trakcie i po podawaniu produktu Removab (patrz punkt 4.8). Duszność i niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze są często obserwowane. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym przed infuzją produktu Removab zwykle podawano dożylnie 1 000 mg paracetamolu w celu kontroli bólu i gorączki. Pomimo tej premedykacji u pacjentów występowały wyżej opisane działania niepożądane o nasileniu do stopnia 3. zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*US National Cancer Institute*), wersja 3.0. Zalecana jest inna lub dodatkowa standardowa premedykacja lekami przeciwbólowymi/ przeciwgorączkowymi/ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*Systemic Inflammatory Response Syndrome/SIRS*), który może również często występować z powodu sposobu działania katumaksomabu, rozwija się przeważnie w ciągu 24 godzin po infuzji produktu Removab, z takimi objawami jak gorączka, tachykardia, szybkie oddychanie i leukocytoza (patrz punkt 4.8). W celu ograniczenia ryzyka właściwa jest standardowa terapia lub premedykacja, np. lekami przeciwbólowymi / przeciwgorączkowymi / niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

#### Bóle brzucha

Często zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane. Ten przemijający efekt jest uważany częściowo za następstwo dootrzewnowej drogi podania.

#### Stan sprawności ogólnej i wskaźnik masy ciała BMI

Przed terapią produktem Removab wymagany jest dobry stan sprawności ogólnej, wyrażony wskaźnikiem masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) > 17 (obliczanym po drenażu płynu puchlinowego) i wskaźnikiem Karnofsky'ego > 60.

#### Ostre infekcje

Nie jest zalecane podawanie produktu Removab w przypadku obecności czynników zakłócających pracę układu immunologicznego, w szczególności ostrych infekcji.

#### Drenaż płynu puchlinowego

Właściwe postępowanie medyczne w zakresie drenażu płynu puchlinowego jest warunkiem koniecznym leczenia produktem Removab, niezbędnym do zapewnienia stabilnej czynności układu krążenia i nerek. Musi ono obejmować przynajmniej drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów i w razie konieczności wspomagającą terapię substytucyjną krystaloidami i (lub) koloidami.

#### Pacjenci z niewydolnością hemodynamiczną, obrzękiem lub hipoproteinemią

Przed każdą infuzją produktu Removab należy ocenić objętość krwi, stężenie białek we krwi, ciśnienie tętnicze krwi, tętno i czynność nerek. **Przed każdą infuzją produktu Removab konieczne jest wyleczenie takich stanów jak hipowolemia, hipoproteinemia, niedociśnienie, dekompensacja krążenia oraz ostre zaburzenie czynności nerek.**

#### Zaburzenie czynności wątroby lub zakrzepica/niedrożność żyły wrotnej

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby większego stopnia niż umiarkowane i (lub) z ponad 70% wątroby z przerzutami i (lub) zakrzepicą/niedrożnością żyły wrotnej. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka.

#### Zaburzenie czynności nerek

Nie badano pacjentów z zaburzeniem czynności nerek większego stopnia niż łagodne. Leczenie takich pacjentów produktem Removab należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści/ryzyka.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania katumaksomabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt Removab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy katumaksomab/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Removab biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Plodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu katumaksomabu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Removab wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom, u których występują objawy związane z infuzją, należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu aż do ustąpienia objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane wymienione poniżej pochodzą ze zintegrowanej analizy bezpieczeństwa obejmującej 12 badań klinicznych. 728 pacjentów otrzymywało dootrzewnowo katumaksomab, 293 pacjentów w postaci infuzji 6-godzinnych i 435 pacjentów w postaci infuzji 3-godzinnych. Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Removab charakteryzuje się objawami związanymi z uwalnianiem cytokin i reakcjami żołądkowo-jelitowymi.

Reakcje związane z uwalnianiem cytokin: SIRS, czyli potencjalnie zagrażające życiu połączenie tachykardii, gorączki i (lub) duszności, może rozwinąć się w ciągu 24 godzin po infuzji katumaksomabu i ustępuje po leczeniu objawowym. Inne reakcje związane z uwalnianiem cytokin, takie jak gorączka, dreszcze, nudności i wymioty, są bardzo często zgłaszanymi reakcjami o nasileniu stopnia 1 i 2 według skali CTCAE (US National Cancer Institute, wersja 4.0). Objawy te odzwierciedlają mechanizm działania katumaksomabu i są zazwyczaj całkowicie odwracalne..

Reakcje żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, są bardzo częste i występują przeważnie z nasileniem stopnia 1 lub 2 według skali CTCAE, ale obserwowano również nasilenie większego stopnia. Reagują one na odpowiednie leczenie objawowe.

Profil bezpieczeństwa katumaksomabu przy użyciu czasu infuzji wynoszącego 3 godz. w porównaniu z czasem infuzji wynoszącym 6 godz. jest przeważnie porównywalny pod względem rodzaju, częstotliwości i ciężkości. Zaobserwowano większą częstotliwość występowania niektórych działań niepożądanych w porównaniu z podawaniem przez 3 godz., w tym dreszcze i niedociśnienie tętnicze (stopnia 1 / 2), biegunkę (wszystkich stopni) i zmęczenie (stopnia 1 / 2).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji narządów. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących leczenie katumaksomabem**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
<i>Często</i>	Zakażenie.
<i>Niezbyt często</i>	Rumień stwardniały*, zakażenie związane z wyrobem medycznym*.
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Często</i>	Niedokrwistość*, limfopenia, leukocytoza, neutrofilia.
<i>Niezbyt często</i>	Trombocytopenia*, koagulopatia*.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Często</i>	Zespół uwalniania cytokin*, nadwrażliwość*.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	

<i>Często</i>	Zmniejszone łaknienie*/anoreksja, odwodnienie*, hipokaliemia, hipoaalbuminemia, hiponatremia*, hipokalcemia*, hipoproteinemia.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często</i>	Niepokój, bezsenność.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Często</i>	Ból głowy, zawroty głowy.
<i>Niezbyt często</i>	Drgawki*.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Często</i>	Zawroty głowy.
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Często</i>	Tachykardia*, w tym tachykardia zatokowa.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często</i>	<u>Niedociśnienie*</u> , <u>nadciśnienie tętnicze*</u> , nagłe zaczerwienienie twarzy.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często</i>	<u>Duszność*</u> , wysięk opłucnowy*, kaszel.
<i>Niezbyt często</i>	Zatorowość płucna*, hipoksja*.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często</i>	<u>Bóle brzucha*</u> , <u>nudności*</u> , <u>wymioty*</u> , biegunka*.
<i>Często</i>	Zaparcia*, dyspepsja, rozdęcie brzucha, niedrożność przepuszczająca jelit (subileus)*, wzdęcia, zaburzenia gastryczne, niedrożność jelit*, choroba refluksowa przełyku, suchość w jamie ustnej.
<i>Niezbyt często</i>	Krwotok żołądkowo-jelitowy*, niedrożność jelit*.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często</i>	Zapalenie dróg żółciowych*, hiperbilirubinemia.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Często</i>	Wysypka*, rumień*, nadmierna potliwość, świąd.
<i>Niezbyt często</i>	Odczyn skórny*, alergiczne zapalenie skóry*.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Często</i>	Ból pleców, ból mięśni, ból stawów.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Często</i>	Proteinuria.
<i>Niezbyt często</i>	Ostra niewydolność nerek*.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często</i>	<u>Gorączka*</u> , <u>zmęczenie*</u> , <u>dreszcze*</u> .
<i>Często</i>	Ból, astenia*, <u>zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)*</u> , obrzęk, w tym obrzęk obwodowy*, ogólne pogorszenia stanu zdrowia*, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie*, rumień w miejscu wprowadzenia cewnika.
<i>Niezbyt często</i>	Wynaczynienie*, stan zapalny w miejscu podania*.

\*były również zgłaszane jako poważne działania niepożądane  
podkreślenie: patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Stosuje się następujące kryteria CTCAE amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*National Cancer Institute*) (wersja 4.0):

Stopień 1 CTCAE = łagodne, stopień 2 CTCAE = umiarkowane, stopień 3 CTCAE = ciężkie, stopień 4 CTCAE = zagrażające życiu

#### Objawy związane z uwalnianiem cytokin o większym nasileniu

U 5,1% pacjentów gorączka osiągnęła nasilenie stopnia 3 według skali CTCAE, podobnie jak zespół uwalniania cytokin (1,0%), dreszcze (0,8%), nudności (3,4%), wymioty (4,4%), duszność (1,6%) oraz niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze (2,1%/0,8%). U jednego pacjenta (0,1%) zgłoszono duszność, a u

3 pacjentów (0,4%) niedociśnienie tętnicze o nasileniu stopnia 4 według skali CTCAE. Objawy bólowe i gorączkowe można złagodzić lub ich uniknąć poprzez premedykację (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)*

U 3,8% pacjentów w ciągu 24 godzin po infuzji katumaksomabu obserwowano objawy SIRS. U trzech pacjentów (0,4%) obserwowano nasilenie stopnia 4 według skali CTCAE. Reakcje te ustąpiły po leczeniu objawowym.

#### *Bóle brzucha*

U 43,7% pacjentów zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane, z czego u 8,2% pacjentów osiągnęły one nasilenie stopnia 3., ale ustąpiły po leczeniu objawowym.

#### *Enzymy wątrobowe*

Często obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po podaniu produktu leczniczego Removab. Generalnie zmiany parametrów laboratoryjnych nie miały znaczenia klinicznego i po zakończeniu leczenia najczęściej powracały do wartości początkowej. Dalsze badania diagnostyczne lub leczenie należy rozważyć jedynie w przypadku klinicznie istotnego lub trwałego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. U pacjentów otrzymujących większą od zalecanej dawkę katumaksomabu wystąpiły cięższe (stopień 3) działania niepożądane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC09

#### Mechanizm działania

Katumaksomab jest trójfunkcyjnym szczurzym-mysim hybrydowym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym swoiście przeciw antygenowi cząsteczki adhezyjnej komórek nabłonkowych (EpCAM) i antygenowi CD3.

W większości rodzajów złośliwych nowotworów nabłonkowych następuje nadmierna ekspresja antygeny EpCAM (Tabela 2). Ekspresja CD3 następuje na dojrzałych komórkach T jako element receptora komórek T. Trzecie funkcjonalne miejsce wiązania w rejonie Fc katumaksomabu umożliwia interakcję z pomocniczymi komórkami odpornościowymi poprzez receptory Fcγ.

Ze względu na właściwości wiązania katumaksomabu komórki nowotworowe, komórki T i pomocnicze komórki odpornościowe znacznie się do siebie zbliżają. W związku z tym indukowana jest wspólna odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym, obejmująca różne mechanizmy działania, takie jak aktywacja komórek T, cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity/ ADCC*), cytotoksyczność zależna od dopełniacza (*complement-dependent cytotoxicity/ CDC*) i fagocytoza. Prowadzi to do zniszczenia komórek nowotworowych.

**Tabela 2** Ekspresja EpCAM w najbardziej istotnych rodzajach raka powodujących wodobrzusze

Rodzaj raka	Dane z piśmiennictwa		Dane retrospektywne z badania IP-CAT-AC-03
	Odsetek nowotworów z ekspresją EpCAM	Odsetek wysięków EpCAM-pozytywnych	Odsetek wysięków EpCAM-pozytywnych
Jajnika	90-92	79-100	98
Żołądka	96	75-100	100
Okreźnicy	100	87-100	100
Trzustki	98	83-100	80
Piersi	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

\*= zrazikowy rak piersi

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Aktywność przeciwnowotworową katumaksomabu wykazano *in vitro* oraz *in vivo*. Skuteczne, pośredniczone przez katumaksomab zabijanie komórek nowotworowych *in vitro* obserwowano dla komórek docelowych z małą i dużą ekspresją antygenu EpCAM, niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego. Aktywność przeciwnowotworową katumaksomabu *in vivo* potwierdzono na immunologicznie upośledzonym mysim modelu raka jajnika, w którym rozwój nowotworu był opóźniony przez dootrzewnowe leczenie katumaksomabem i ludzkimi komórkami jednojądrzastymi krwi obwodowej.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność katumaksomabu wykazano w dwóch badaniach klinicznych fazy III. Do tych badań klinicznych nie włączono pacjentów rasy innej niż biała.

#### IP-REM-AC-01

Zasadnicze badanie kliniczne przeprowadzone w dwóch grupach, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, fazy II/III z udziałem 258 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na tle raków EpCAM-pozytywnych, z których 170 było przydzielonych losowo do leczenia katumaksomabem. Badanie to porównywało paracentezę i katumaksomab wobec samej paracentezy (grupa kontrolna).

Katumaksomab stosowano u pacjentów, u których standardowe leczenie nie było dostępne lub nie było już możliwe i których stan ogólny według skali Karnofsky'ego wynosił przynajmniej 60. Katumaksomab podawano w czterech infuzjach dootrzewnowych w zwiększających się dawkach 10, 20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio w dniu 0., 3., 7. i 10. (patrz punkt 4.2). W głównym badaniu IP-REM-AC-01 98% pacjentów było hospitalizowanych przez średnio 11 dni.

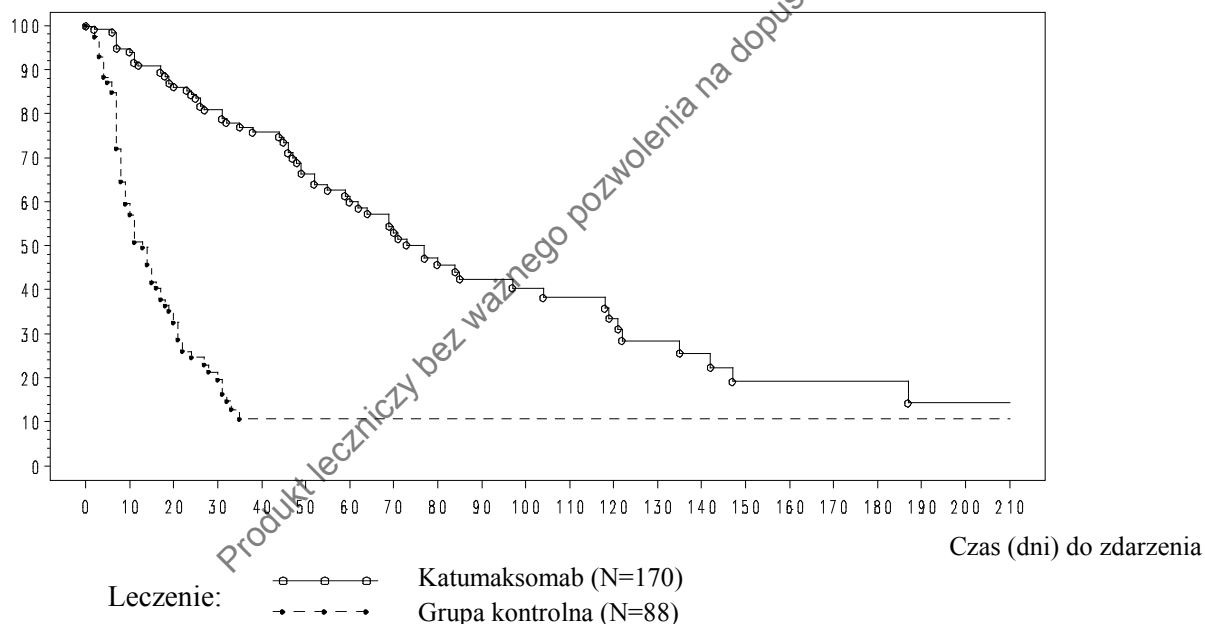
W tym badaniu pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia bez punkcji, który był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Wyniki dla czasu przeżycia bez punkcji oraz czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza pod względem mediany i współczynnika ryzyka są przedstawione w Tabeli 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza są przedstawione na Rysunku 1.

**Tabela 3 Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji i czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza) badania IP-REM-AC-01**

Zmienna	Paracenteza + katumaksomab (N=170)	Paracenteza (grupa kontrolna) (N=88)
<b>Czas przeżycia bez punkcji</b>		
Mediana czasu przeżycia bez punkcji (dni)	44	11
95% CI dla mediany (dni)	[31; 49]	[9; 16]
Wartość p (test log-rank)	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (HR)	0,310	
95% CI dla HR	[0,228; 0,423]	
<b>Czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza</b>		
Mediana czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza (dni)	77	13
95% CI dla mediany (dni)	[62;104]	[9; 17]
Wartość p (test log-rank)	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (HR)	0,169	
95% CI dla HR	[0,114; 0,251]	

**Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera określające czas do pierwszej koniecznej punkcji terapeutycznej wodobrzusza w badaniu IP-REM-AC-01**

Szacowane prawdopodobieństwo braku konieczności punkcji (%)



N: liczba pacjentów w badanej grupie.

Skuteczność leczenia paracentezą i katumaksomabem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM – pozytywne były statystycznie znamienne wyższe niż leczenie samą paracentezą pod względem czasu przeżycia bez punkcji i czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza.

Po zakończeniu badania pacjentów obserwowano dalej aż do końca ich życia w celu oceny całkowitego czasu przeżycia (Tabela 4).



**Tabela 4** Całkowity czas przeżycia badania IP-REM-AC-01 w fazie po zakończeniu badania

	Paracenteza + katumaksomab (N=170)	Paracenteza (grupa kontrolna) (N=88)
Współczynnik ryzyka (HR)	0,798	
95% CI dla HR	[0,606; 1,051]	
6-miesięczny współczynnik przeżycia	27,5%	17,1%
1-roczny współczynnik przeżycia	11,4%	2,6%
Mediana całkowitego czasu przeżycia (dni)	72	71
95% CI dla mediany (dni)	[61; 98]	[54; 89]
Wartość p (test log-rank)	0,1064	

Łącznie 45 spośród 88 (51%) pacjentów z grupy kontrolnej zmieniło grupę w celu otrzymania aktywnego leczenia katumaksomabem.

#### IP-CAT-AC-03

W tym potwierdzającym, przeprowadzonym w dwóch grupach, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy IIIb z udziałem 219 pacjentów z rakiem nabłonkowym z objawowym wodobrzuszem nowotworowym wymagającym punkcji terapeutycznej wodobrzusza, oceniano leczenie katumaksomabem z 25 mg prednizolonu w premedykacji w porównaniu do katumaksomabu w monoterapii. Katumaksomab podawano w czterech trwających 3 godziny infuzjach dootrzewnowych z jednakową szybkością w dawkach 10, 20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio w dniach 0., 3., 7. i 10. w obu grupach badania. Populacja pacjentów była porównywalna z badaniem zasadniczym.

W celu oceny wpływu premedykacji prednizolonem na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność badano pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa stosowania „złożona ocena bezpieczeństwa stosowania” i równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności „czas przeżycia bez punkcji”.

Złożona ocena bezpieczeństwa stosowania stanowiła ocenę częstości i nasilenia głównych znanych działań niepożądanych obejmujących gorączkę, nudności, wymioty i ból brzucha w obu leczonych grupach. Podawanie prednizolonu w premedykacji nie powodowało zmniejszenia tych działań niepożądanych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, tj. czas przeżycia bez punkcji, był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze (identycznie jak w badaniu zasadniczym).

**Tabela 5 Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji i czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza) badania IP-CAT-AC-03**

Zmienna	Katumaksomab + prednizolon (N=111)	Katumaksomab (N=108)	Populacja zbiorcza badania (N=219)
<b>Czas przeżycia bez punkcji</b>			
Mediana czasu przeżycia bez punkcji (dni)	30	37	35
95% CI dla mediany (dni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Wartość p (test log-rank)	0,402		
Współczynnik ryzyka (HR) (katumaksomab w porównaniu do katumaksomabu + prednizolonu)	1,130		
95% CI dla HR	[0,845; 1,511]		
<b>Czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza</b>			
Mediana czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza (dni)	78	102	97
95% CI dla mediany (dni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Wartość p (test log-rank)	0,599		
Współczynnik ryzyka (HR) (katumaksomab w porównaniu do katumaksomabu + prednizolonu)	0,901		
95% CI dla HR	[0,608; 1,335]		

Jako drugorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniano całkowity czas przeżycia (Tabela 6).

**Tabela 6 Całkowity czas przeżycia badania IP-CAT-AC-03 w fazie po zakończeniu badania**

	Katumaksomab + prednizolon (N=111)	Katumaksomab (N=108)	Połączona populacja badania (N=219)
Mediana całkowitego czasu przeżycia (dni)	124	86	103
95% CI dla mediany (dni)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
Wartość p (test log-rank)	0,186		
Współczynnik ryzyka (HR) (katumaksomab w porównaniu do katumaksomabu + prednizolonu)	1,221		
95% CI dla HR	[0,907; 1,645]		

### Immunogenność

Indukcja ludzkich przeciwciał przeciw antygenom gryzoni (mysim i (lub) szczurzym) (HAMA/HARA) jest wewnętrznym efektem przeciwciał monoklonalnych gryzoni. Aktualne dane dotyczące katumaksomabu pochodzące z kluczowego badania wykazują, że tylko 5,6% pacjentów (7/124 pacjentów) miało wynik pozytywny na przeciwciała HAMA przed czwartą infuzją. Przeciwciała HAMA były obecne u 94% pacjentów miesiąc po ostatniej infuzji katumaksomabu. Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości. Pacjenci, u których przeciwciała HAMA rozwinęły się 8 dni po leczeniu katumaksomabem, wykazali większą poprawę w zakresie wyniku klinicznego, mierzonego na podstawie czasu przeżycia bez punkcji, czasu do następnej punkcji i całkowitego czasu przeżycia, w porównaniu z pacjentami z wynikiem negatywnym na przeciwciała HAMA.

W badaniu wykonalności oceniającym drugi cykl infuzji dootrzewnowych obejmujących podanie 10, 20, 50 i 150 mikrogramów katumaksomabu u 8 pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raka (IP-CAT-AC-04) deaminazę adenozyminy (ADA) wykrywano we wszystkich dostępnych próbkach wodobrzusza i osocza podczas skriningu. Wynik ADA pozostawał dodatni u pacjentów podczas fazy leczenia i obserwacji. Pomimo istniejących wcześniej wartości ADA wszyscy pacjenci

otrzymali wszystkie 4 infuzje katumaksomabu. Mediana czasu przeżycia bez punkcji wynosiła 47,5 dni, mediana czasu do pierwszej punkcji terapeutycznej 60,0 dni i mediana ogólnego całkowitego czasu przeżycia 406,5 dni. U wszystkich pacjentów wystąpiły objawy związane z mechanizmem działania katumaksomabu z profilem bezpieczeństwa porównywalnym w zakresie charakteru do pierwszego cyklu infuzji dootrzewnowych. Nie obserwowano żadnych reakcji nadwrażliwości.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę katumaksomabu w trakcie i po czterech infuzjach dootrzewnowych 10, 20, 50 i 150 mikrogramów katumaksomabu badano u 13 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM – pozytywnych.

Zróznicowanie między pacjentami było duże. Średnia geometryczna  $C_{max}$  w osoczu wynosiła około 0,5 ng/ml (przedział od 0 do 2,3), a średnia geometryczna AUC w osoczu wynosiła około 1,7 dnia\* ng/ml (przedział od < LLOQ (dolnej granicy kwantyfikacji) do 13,5). Średnia geometryczna pozornego końcowego okresu półtrwania fazy eliminacji w osoczu ( $t_{1/2}$ ) wynosiła około 2,5 dni (przedział od 0,7 do 17).

Stężenie katumaksomabu było wykrywalne w płynie puchlinowym i w osoczu. Stężenie zwiększało się wraz z liczbą infuzji i podawanych dawek u większości pacjentów. Stężenie w osoczu zwykle zmniejszało się po osiągnięciu wartości maksymalnej po każdej dawce.

### Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie katumaksomabu zwierzętom nie prowadziło do żadnych nieprawidłowych oznak lub związanej z lekiem toksyczności ostrej ani nietolerancji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia/infuzji. Wnioski te mają jednak ograniczoną wartość ze względu na dużą swoistość gatunkową katumaksomabu.

Nie przeprowadzono badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

*Po rozcieńczeniu*

Przygotowany roztwór do infuzji zachowuje fizyczną i chemiczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 2 – 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Ze względów mikrobiologicznych, produkt należy natychmiast użyć. Jeśli nie został on bezzwłocznie użyty, na użytkownika spoczywa odpowiedzialność za ustalenie okresu i warunków przechowywania przed użyciem. Zwykle zaleca się przechowywanie produktu nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 – 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ampułkostrzykawce (szkło typu I, silikonowane) z korkiem (guma bromobutyłowa) i systemem luer-lock (polipropylen silikonowany i poliwęglan) z wieczkiem (guma butadienowo-styrenowa) z kaniulą, opakowanie po 1.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

##### Usuwanie

Brak szczególnych wymagań.

##### Wymagane materiały i wyposażenie

Następujące składniki są wymagane do rozcieńczenia i podania produktu Removab, ponieważ Removab może być stosowany wyłącznie przy użyciu:

- polipropylenowych strzykawek 50 ml
- polietylenowych przewodów perfuzyjnych o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm
- poliwęglanowych zaworów infuzyjnych/łączników rozgałęzionych
- cewników poliuretanowych, cewników poliuretanowych z powłoką silikonową

Ponadto potrzebne są:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań
- precyzyjna pompa perfuzyjna

##### Instrukcje dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Removab powinien być przygotowany przez pracownika służby zdrowia przy użyciu odpowiedniej techniki aseptycznej.

Powierzchnia zewnętrzna ampułkostrzykawki nie jest sterylna.

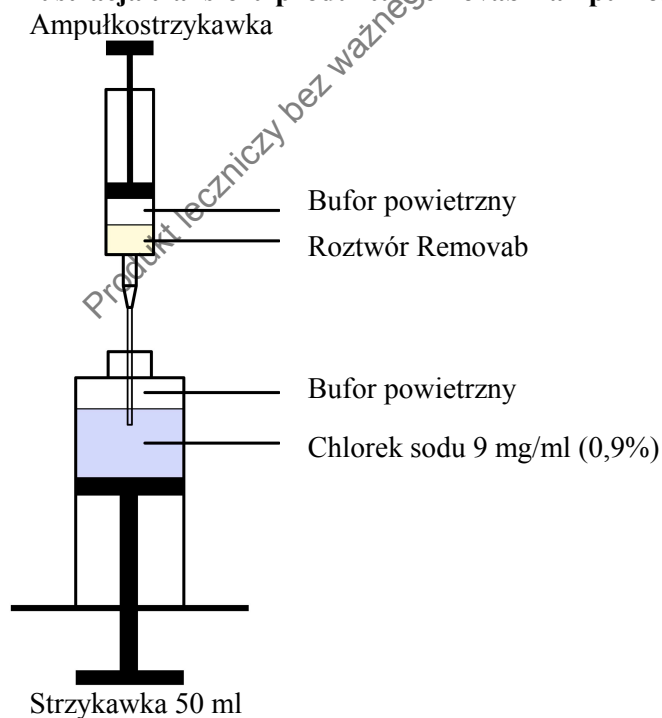
- W zależności od dawki pobrać odpowiednią ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki 50 ml (Tabela 7).
- Zachować dodatkowo przynajmniej 3 ml buforu powietrznego w strzykawce 50 ml.
- Zdjąć wieczko z ampułkostrzykawki z produktem Removab, trzymając strzykawkę z końcówką zwróconą do góry.
- Na ampułkostrzykawkę z produktem Removab nałożyć dołączoną kaniulę. Do każdej strzykawki należy używać nowej kaniuli.
- Włożyć kaniulę z ampułkostrzykawką przez otwór strzykawki 50 ml, tak by kaniula była zanurzona w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (Rysunek 2).
- Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki (koncentrat Removab i bufor powietrzny) z ampułkostrzykawki bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

- NIE WOLNO odciągać tłoka w celu przepłukania ampułkostrzykawki, aby uniknąć skażenia i zapewnić pobranie prawidłowej objętości.
- Zamknąć strzykawkę 50 ml wieczkiem i delikatnie nią wstrząsnąć w celu wymieszania roztworu. Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki 50 ml.
- Zrywaną nalepkę, przyklejoną na wewnętrznej stronie pudełka z produktem Removab, z tekstem „Rozcieńczony Removab. Tylko do podania dootrzewnowego.” należy nakleić na strzykawkę 50 ml zawierającą rozcieńczony roztwór do infuzji dootrzewnowej Removab. Jest to środek ostrożności w celu zapewnienia, że produkt Removab będzie podawany we wlewie wyłącznie drogą dootrzewnową.
- Włożyć strzykawkę 50 ml do pompy infuzyjnej.

**Tabela 7 Przygotowanie roztworu Removab do infuzji dootrzewnowej**

Numer infuzji/ Dawka	Liczba wymaganych ampułkostrzykawk Removab		Całkowita objętość koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji Removab	Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań	Końcowa objętość do podania
	Ampułkostrzykawka 10 mikrogramów	Ampułkostrzykawka 50 mikrogramów			
Infuzja 1. 10 mikrogramów	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Infuzja 2. 20 mikrogramów	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Infuzja 3. 50 mikrogramów		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Infuzja 4. 150 mikrogramów		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**Rysunek 2 Ilustracja transferu produktu Removab z ampułkostrzykawki do strzykawki 50 ml**



#### Sposób podawania

Cewnik do podawania dootrzewnowego powinien być wprowadzony pod kontrolą ultrasonograficzną przez lekarza posiadającego doświadczenie w procedurach dootrzewnowego podawania leków.

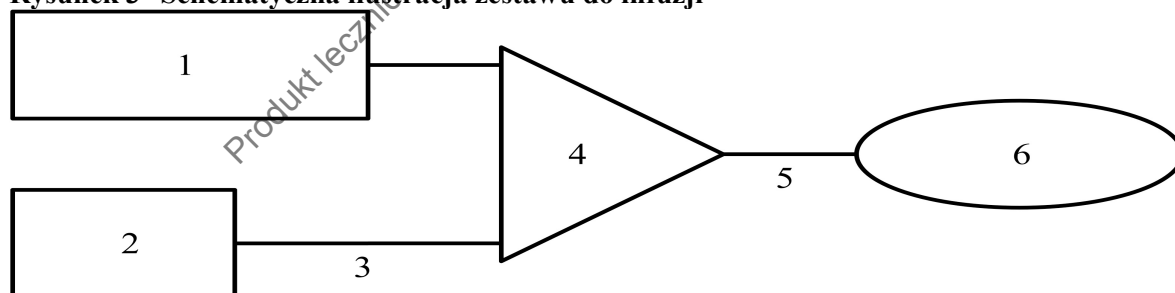
Cewnik jest stosowany do drenażu płynu puchlinowego oraz infuzji rozcieńczonego produktu Removab i roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zalecane jest pozostawienie cewnika w jamie brzusznej w trakcie całego okresu leczenia. Można go usunąć dzień po ostatniej infuzji.

Przed każdym podaniem produktu Removab konieczny jest drenaż płynu puchlinowego przynajmniej do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4). Następnie należy przed każdym podaniem produktu Removab podać 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań we wlewie dla zapewnienia wspomaganie rozprowadzania przeciwciał w jamie brzusznej.

Removab należy podawać dootrzewnowo poprzez stały system pompy infuzyjnej przez czas infuzji wynoszący przynajmniej 3 godziny w sposób opisany poniżej:

- Zamontować strzykawkę 50 ml zawierającą rozcieńczony roztwór do infuzji Removab w pompie precyzyjnej.
- Podłączony system przewodów perfuzyjnych pompy precyzyjnej napełnić rozcieńczonym roztworem do infuzji Removab. Konieczne jest użycie przewodów perfuzyjnych o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm.
- Podłączyć przewody perfuzyjne z łącznikami rozgałęzionymi.
- Równoległe z każdym podaniem produktu Removab wlać 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez zawór infuzyjny/łącznik rozgałęziony do przewodu perfuzyjnego cewnika.
- Dostosować szybkość pompy do objętości, która ma być podana, oraz wyznaczonego czasu infuzji.
- Po opróżnieniu strzykawki 50 ml zawierającej rozcieńczony roztwór produktu Removab do infuzji należy wymienić ją na strzykawkę 50 ml zawierającą 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań aż do końca wyznaczonego czasu infuzji w celu uwolnienia martwej objętości w przewodzie perfuzyjnym (około 2 ml) w niezmiennych warunkach. Pozostały roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań można usunąć.
- Do następnej infuzji cewnik powinien pozostać zamknięty.
- Dzień po ostatniej infuzji należy wykonać drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu. Następnie można usunąć cewnik.

**Rysunek 3 Schematyczna ilustracja zestawu do infuzji**



- 1 250 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Roztwór do infuzji i.p. Removab**
- 3 Przewody perfuzyjne (średnica wewn. 1 mm, długość 150 cm)**
- 4 Zawór infuzyjny**
- 5 Przewód perfuzyjny**
- 6 Cewnik**

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/512/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczególne informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bezwzględnie wymaga dopuszczenia na dopuszczenie do obrotu



## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Trion Pharma GmbH  
Frankfurter Ring 193a  
DE-80807 Monachium  
Niemcy

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowo aktualizowane raporty dotyczące bezpieczeństwa**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko: Removab 10 mikrogramów**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 10 mikrogramów katumaksomabu w 0,1 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
1 ampułkostrzykawka.  
1 sterylna kaniula

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/512/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister: Removab 10 mikrogramów**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Neovii Biotech GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1 ampułkostrzykawka.

Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampułkostrzykawka: Removab 10 mikrogramów**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab  
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,1 ml

**6. INNE**

Neovii Biotech GmbH

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko: Removab 50 mikrogramów**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów katumaksomabu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, polisorb 80, woda do wstrzykiwań

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
1 ampułkostrzykawka.  
1 sterylna kaniula

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/09/512/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister: Removab 50 mikrogramów**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Neovii Biotech GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1 ampułkostrzykawka.

Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampułkostrzykawka: Removab 50 mikrogramów**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab  
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml

**6. INNE**

Neovii Biotech GmbH

**TEKST OSTRZEŻENIA NA ZRYWANEJ NALEPCE, SŁUŻĄCEJ DO PRZYKLEJENIA DO STRZYKAWKI 50 ml ZAWIERAJĄCEJ ROZCIEŃCZONY ROZTWÓR DO INFUZJI REMOVAB**

**(Część pudełka)**

Rozcieńczony Removab.

Tylko do podania dootrzewnowego.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji katumaksomab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Removab i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Removab
3. Jak stosować lek Removab
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Removab
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Removab i w jakim celu się go stosuje

Removab zawiera substancję czynną katumaksomab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. Rozpoznaje on białko na powierzchni komórek rakowych i angażuje komórki odpornościowe do ich zniszczenia.

Removab jest stosowany do leczenia wodobrzusza nowotworowego, jeśli standardowe leczenie nie jest dostępne lub nie jest już możliwe. Wodobrzusze nowotworowe to nagromadzenie płynu w jamie brzusznej (jamie otrzewnej), wynikające z istnienia określonych rodzajów raka.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Removab

##### Kiedy nie stosować leku Removab

- jeśli pacjent ma uczulenie na katumaksomab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka gryzoni (szczurze i (lub) mysie)

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Removab należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Ważne jest, aby poinformować lekarza o występowaniu jakiegokolwiek z niżej wymienionych dolegliwości:

- nieodprowadzony płyn w jamie brzusznej
- zimne dłonie i stopy, uczucie zawrotu głowy, trudności z oddawaniem moczu, przyspieszone tętno i osłabienie (objawy małej objętości krwi)
- przybieranie na wadze, osłabienie, zadyszka i zatrzymywanie płynu (objawy małego stężenia białek we krwi)
- zawroty głowy i omdlenia (objawy niskiego ciśnienia krwi)
- choroby serca i krążenia
- choroby nerek lub wątroby
- zakażenie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Removab lekarz sprawdzi:

- Wskaźnik masy ciała (BMI), który zależy od wzrostu i wagi pacjenta
- Wskaźnik Karnofsky'ego, który jest miarą stanu ogólnego pacjenta

Pacjent musi mieć BMI powyżej 17 (po drenażu płynu puchlinowego) i wskaźnik Karnofsky'ego powyżej 60, aby stosować ten lek.

Działania niepożądane związane z infuzją i ból brzucha są bardzo częste (patrz punkt 4). Pacjent otrzyma inne leki w celu zmniejszenia gorączki, bólu lub stanu zapalnego wywołanego lekiem Removab (patrz punkt 3).

### **Dzieci i młodzież**

Leku Removab nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

### **Inne leki i Removab**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Nie wolno stosować leku Removab w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane jak zawroty głowy lub dreszcze w trakcie lub po podaniu, nie wolno prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia objawów.

## **3. Jak stosować lek Removab**

Lek Removab jest podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu raka. Po infuzji leku Removab pacjent będzie pod obserwacją zgodnie z decyzją lekarza.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pacjent może otrzymać inne leki w celu obniżenia gorączki, zmniejszenia bólu lub stanu zapalnego wywołanego lekiem Removab.

Lek Removab jest podawany w 4 infuzjach dootrzewnowych ze zwiększoną dawką (10, 20, 50 i 150 mikrogramów), rozdzielonych przynajmniej 2 dniami kalendarzowymi bez infuzji (pacjent otrzyma infuzję na przykład w dniu 0, 3, 7, 10). Infuzja musi być podawana ze stałą szybkością w czasie co najmniej 3 godzin. Łączny czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 20 dni.

Na czas całego leczenia cewnik jest umieszczany w jamie brzusznej pacjenta (dootrzewnowo), aż do dnia, w którym zostanie podana ostatnia infuzja.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych powodowanych przez Removab należą działania niepożądane związane z infuzją oraz działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym (żołądek i jelita).

#### Działania niepożądane związane z infuzją

Podczas i po infuzji leku Removab u więcej niż 1 na 10 pacjentów (bardzo często) mogą wystąpić działania niepożądane związane z infuzją. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z infuzją, które najczęściej są łagodne lub umiarkowane, należy gorączka, dreszcze, nudności i wymioty.

**Jeśli wystąpią takie objawy, należy jak najszybciej poinformować lekarza.** Lekarz może rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji leku Removab lub podanie dodatkowego leku ograniczającego takie objawy.

Zespół objawów obejmujący bardzo szybkie bicie serca, gorączkę i duszność może wystąpić u mniej niż 4 na 100 pacjentów. Takie objawy pojawiają się głównie w ciągu 24 godzin po infuzji leku Removab i mogą zagrażać życiu, ale mogą być łatwo opanowane dzięki podaniu dodatkowych leków. **Jeśli takie objawy wystąpią, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza,** ponieważ takie działania niepożądane wymagają natychmiastowej uwagi i leczenia.

#### Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów (bardzo często), ale najczęściej mają łagodny lub umiarkowany charakter i łatwo można je leczyć za pomocą dodatkowych leków.

**Jeśli wystąpią takie objawy, należy jak najszybciej poinformować lekarza.** Lekarz może rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji leku Removab lub podanie dodatkowego leku ograniczającego takie objawy.

#### **Inne poważne działania niepożądane**

Bardzo częste poważne działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zmęczenie

Częste poważne działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Utrata apetytu
- Odwodnienie
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zmniejszenie stężenia wapnia i sodu we krwi
- Bardzo szybkie bicie serca
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- Bóle brzucha z towarzyszącymi trudnościami lub blokadą oddawania stolca, zaparcia
- Zadyszka
- Nagromadzenie płynu wokół płuc, powodujące ból w klatce piersiowej i brak tchu
- Zapalenie dróg żółciowych
- Zaczerwienienie skóry, wysypka
- Bardzo szybkie bicie serca, gorączka, zadyszka, uczucie omdlenia lub zawrotu głowy
- Zespół reakcji spowodowanych uwalnianiem mediatorów stanu zapalnego
- Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, ogólne złe samopoczucie i osłabienie
- Zatrzymanie płynów
- Nadwrażliwość

Niezbyt częste poważne działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- Guzki pod skórą z tyłu nóg, które mogą zamieniać się w otwarte rany i pozostawiać blizny
- Stan zapalny i ból lub pieczenie i kłucie w okolicy wokół cewnika
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia
- Krwawienie w żołądku lub jelitach, objawiające się wymiotowaniem krwią lub oddawaniem czerwonego lub czarnego stolca
- Reakcja skórna, ciężka reakcja uczuleniowa (zapalenie skóry)
- Drgawki



- Problemy płucne, w tym skrzep krwi w płucach
- Małe stężenie tlenu we krwi
- Poważne problemy z nerkami
- Wynaczynienie (niezamierzony wyciek podanego produktu leczniczego z cewnika dootrzewnego do otaczających tkanek)

**Jeśli wystąpią takie objawy, należy jak najszybciej poinformować lekarza.** Niektóre z tych działań niepożądanych mogą wymagać leczenia farmakologicznego.

### **Inne działania niepożądane**

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból
- Zmniejszenie lub zwiększenie liczby białych krwinek
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- Zmniejszenie stężenia białka we krwi
- Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- Wrażenie wirowania
- Niestrawność, problemy żołądkowe, zgaga, uczucie wzdęcia, oddawanie wiatrów, suchość w jamie ustnej
- Objawy grypopodobne
- Zawroty lub ból głowy
- Ból w klatce piersiowej
- Wzmoczone pocenie
- Infekcje
- Zwiększenie stężenia białka w moczu
- Ból pleców, mięśni i stawów
- Uczucie niepokoju i trudności ze spaniem
- Swędząca wysypka lub pokrzywka
- Zaczerwienienie skóry w okolicy wokół cewnika
- Nagłe zaczerwienienie twarzy
- Kaszel

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Removab**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po {Termin ważności (EXP)}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Removab**

- Substancją czynną leku jest katumaksomab (10 mikrogramów w 0,1 ml, co odpowiada 0,1 mg/ml).
- Pozostałe składniki to cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek Removab i co zawiera opakowanie**

Removab jest oferowany jako przejrzysty i bezbarwny koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji w ampułkostrzykawce z kaniulą. Opakowanie po 1.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Informacje dotyczące rozcieńczania i podawania leku Removab, patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), dołączonej do każdego opakowania Removab 10 mikrogramów i Removab 50 mikrogramów.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji katumaksomab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Removab i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Removab
3. Jak stosować lek Removab
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Removab
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Removab i w jakim celu się go stosuje

Removab zawiera substancję czynną katumaksomab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. Rozpoznaje on białko na powierzchni komórek rakowych i angażuje komórki odpornościowe do ich zniszczenia.

Removab jest stosowany do leczenia wodobrzusza nowotworowego, jeśli standardowe leczenie nie jest dostępne lub nie jest już możliwe. Wodobrzusze nowotworowe to nagromadzenie płynu w jamie brzusznej (jamie otrzewnej), wynikające z istnienia określonych rodzajów raka.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Removab

##### Kiedy nie stosować leku Removab

- jeśli pacjent ma uczulenie na katumaksomab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka gryzoni (szczurze i (lub) mysie)

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Removab należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Ważne jest, aby poinformować lekarza o występowaniu jakiegokolwiek z niżej wymienionych dolegliwości:

- nieodprowadzony płyn w jamie brzusznej
- zimne dłonie i stopy, uczucie zawrotu głowy, trudności z oddawaniem moczu, przyspieszone tętno i osłabienie (objawy małej objętości krwi)
- przybieranie na wadze, osłabienie, zadyszka i zatrzymywanie płynu (objawy małego stężenia białek we krwi)
- zawroty głowy i omdlenia (objawy niskiego ciśnienia krwi)
- choroby serca i krążenia
- choroby nerek lub wątroby
- zakażenie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Removab lekarz sprawdzi:

- Wskaźnik masy ciała (BMI), który zależy od wzrostu i wagi pacjenta
- Wskaźnik Karnofsky'ego, który jest miarą stanu ogólnego pacjenta

Pacjent musi mieć BMI powyżej 17 (po drenażu płynu puchlinowego) i wskaźnik Karnofsky'ego powyżej 60, aby stosować ten lek.

Działania niepożądane związane z infuzją i ból brzucha są bardzo częste (patrz punkt 4). Pacjent otrzyma inne leki w celu zmniejszenia gorączki, bólu lub stanu zapalnego wywołanego lekiem Removab (patrz punkt 3).

### **Dzieci i młodzież**

Leku Removab nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

### **Inne leki i Removab**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Nie wolno stosować leku Removab w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane jak zawroty głowy lub dreszcze w trakcie lub po podaniu, nie wolno prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia objawów.

## **3. Jak stosować lek Removab**

Lek Removab jest podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu raka. Po infuzji leku Removab pacjent będzie pod obserwacją zgodnie z decyzją lekarza.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pacjent może otrzymać inne leki w celu obniżenia gorączki, zmniejszenia bólu lub stanu zapalnego wywołanego lekiem Removab.

Lek Removab jest podawany w 4 infuzjach dootrzewnowych ze zwiększoną dawką (10, 20, 50 i 150 mikrogramów), rozdzielonych przynajmniej 2 dniami kalendarzowymi bez infuzji (pacjent otrzyma infuzję na przykład w dniu 0, 3, 7, 10). Infuzja musi być podawana ze stałą szybkością w czasie co najmniej 3 godzin. Łączny czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 20 dni.

Na czas całego leczenia cewnik jest umieszczany w jamie brzusznej pacjenta (dootrzewnowo), aż do dnia, w którym zostanie podana ostatnia infuzja.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych powodowanych przez Removab należą działania niepożądane związane z infuzją oraz działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym (żołądek i jelita).

#### Działania niepożądane związane z infuzją

Podczas i po infuzji leku Removab u więcej niż 1 na 10 pacjentów (bardzo często) mogą wystąpić działania niepożądane związane z infuzją. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z infuzją, które najczęściej są łagodne lub umiarkowane, należy gorączka, dreszcze, nudności i wymioty.

**Jeśli wystąpią takie objawy, należy jak najszybciej poinformować lekarza.** Lekarz może rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji leku Removab lub podanie dodatkowego leku ograniczającego takie objawy.

Zespół objawów obejmujący bardzo szybkie bicie serca, gorączkę i duszność może wystąpić u mniej niż 4 na 100 pacjentów. Takie objawy pojawiają się głównie w ciągu 24 godzin po infuzji leku Removab i mogą zagrażać życiu, ale mogą być łatwo opanowane dzięki podaniu dodatkowych leków. **Jeśli takie objawy wystąpią, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza,** ponieważ takie działania niepożądane wymagają natychmiastowej uwagi i leczenia.

#### Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów (bardzo często), ale najczęściej mają łagodny lub umiarkowany charakter i łatwo można je leczyć za pomocą dodatkowych leków.

**Jeśli wystąpią takie objawy, należy jak najszybciej poinformować lekarza.** Lekarz może rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji leku Removab lub podanie dodatkowego leku ograniczającego takie objawy.

#### **Inne poważne działania niepożądane**

Bardzo częste poważne działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zmęczenie

Częste poważne działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Utrata apetytu
- Odwodnienie
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zmniejszenie stężenia wapnia i sodu we krwi
- Bardzo szybkie bicie serca
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- Bóle brzucha z towarzyszącymi trudnościami lub blokadą oddawania stolca, zaparcia
- Zadyszka
- Nagromadzenie płynu wokół płuc, powodujące ból w klatce piersiowej i brak tchu
- Zapalenie dróg żółciowych
- Zaczerwienienie skóry, wysypka
- Bardzo szybkie bicie serca, gorączka, zadyszka, uczucie omdlenia lub zawrotu głowy
- Zespół reakcji spowodowanych uwalnianiem mediatorów stanu zapalnego
- Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, ogólne złe samopoczucie i osłabienie
- Zatrzymanie płynów
- Nadwrażliwość

Niezbyt częste poważne działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- Guzki pod skórą z tyłu nóg, które mogą zamieniać się w otwarte rany i pozostawiać blizny
- Stan zapalny i ból lub pieczenie i kłucie w okolicy wokół cewnika
- Zmniejszenie liczby płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia
- Krwawienie w żołądku lub jelitach, objawiające się wymiotowaniem krwią lub oddawaniem czerwonego lub czarnego stolca
- Reakcja skórna, ciężka reakcja uczuleniowa (zapalenie skóry)
- Drgawki

- Problemy płucne, w tym skrzep krwi w płucach
- Małe stężenie tlenu we krwi
- Poważne problemy z nerkami
- Wynaczynienie (niezamierzony wyciek podanego produktu leczniczego z cewnika dootrzewnego do otaczających tkanek)

**Jeśli wystąpią takie objawy, należy jak najszybciej poinformować lekarza.** Niektóre z tych działań niepożądanych mogą wymagać leczenia farmakologicznego.

### **Inne działania niepożądane**

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból
- Zmniejszenie lub zwiększenie liczby białych krwinek
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi
- Zmniejszenie stężenia białka we krwi
- Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- Wrażenie wirowania
- Niestrawność, problemy żołądkowe, zgaga, uczucie wzdęcia, oddawanie wiatrów, suchość w jamie ustnej
- Objawy grypopodobne
- Zawroty lub ból głowy
- Ból w klatce piersiowej
- Wzmoczone pocenie
- Infekcje
- Zwiększenie stężenia białka w moczu
- Ból pleców, mięśni i stawów
- Uczucie niepokoju i trudności ze spaniem
- Swędząca wysypka lub pokrzywka
- Zaczerwienienie skóry w okolicy wokół cewnika
- Nagłe zaczerwienienie twarzy
- Kaszel

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Removab**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po {Termin ważności (EXP)}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Removab**

- Substancją czynną leku jest katumaksomab (50 mikrogramów w 0,5 ml, co odpowiada 0,1 mg/ml).
- Pozostałe składniki to cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek Removab i co zawiera opakowanie**

Removab jest oferowany jako przejrzysty i bezbarwny koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji w ampułkostrzykawce z kaniulą. Opakowanie po 1.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Informacje dotyczące rozcieńczania i podawania leku Removab, patrz punkt 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), dołączonej do każdego opakowania Removab 10 mikrogramów i Removab 50 mikrogramów.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS IV**

**UZASADNIENIE JEDNEGO DODATKOWEGO PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



- **Uzasadnienie jednego dodatkowego przedłużenia pozwolenia**

Na podstawie danych uzyskanych od czasu przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Removab pozostaje korzystny, jednak jest zdania, że profil bezpieczeństwa stosowania musi podlegać ścisłej kontroli z następujących powodów:

- Wątpliwości w zakresie wiedzy o rzadkich działaniach niepożądanych ze względu na fakt, że baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania jest nadal bardzo ograniczona z powodu małej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Removab.

Z tego powodu na podstawie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Removab, który wymaga składania rocznych raportów PSUR, CHMP uznał, że podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć jeden dodatkowy wniosek o przedłużenie pozwolenia po upływie 5 lat.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu