

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Removab 10 mikrogramov infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mikrogramov katumaxomabu* v 0,1 ml roztoku, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

*monoklonálna hybridná IgG2 protilátka z potkana a myši, získaná z bunkovej línie hybridného hybridómu potkana a myši

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Removab je indikovaný na intraperitoneálnu liečbu malígneho ascitu u dospelých s EpCAM-pozitívnymi karcinómami, u ktorých štandardná terapia nie je k dispozícii alebo sa takáto terapia už nedá aplikovať.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Removab sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním antineoplastických liekov.

Dávkovanie

Pred intraperitoneálnou infúziou sa odporúča premedikovať pacienta analgetickými / antipyretickými / nesteroidnými antiflogistickými liekmi (pozri časť 4.4).

Časový rozvrh dávkovania Removabu zahŕňa nasledujúce štyri intraperitoneálne infúzie:

- | | |
|----------|--------------------------|
| 1. dávka | 10 mikrogramov v deň 0 |
| 2. dávka | 20 mikrogramov v deň 3 |
| 3. dávka | 50 mikrogramov v deň 7 |
| 4. dávka | 150 mikrogramov v deň 10 |

Removab sa musí podávať vo forme kontinuálnej intraperitoneálnej infúzie po dobu najmenej 3 hodín. V klinických štúdiách sa sledoval infúzny čas 3 a 6 hodín. Pre prvé štyri dávky infúzie sa môže uvažovať s dobou v dĺžke 6 hodín v závislosti na zdravotnom stave pacienta.

Medzi dňami s infúziami musia uplynúť aspoň dva kalendárne dni bez infúzií. V prípade relevantných nežiaducich reakcií sa môže interval medzi dňami podávania infúzií predĺžiť. Celková doba liečby nemá prekročiť 20 dní.

Sledovanie

Po skončení infúzie Removabu sa odporúča adekvátne sledovanie pacienta. V kľúčovej štúdii boli pacienti monitorovaní počas 24 hodín po každej infúzii.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie pečene

Pacienti s poškodením pečene vyššieho ako stredného stupňa závažnosti a / alebo s viac než 70 % metastázovanej pečene a / alebo trombózou / obštrukciou vrátnice (vena portae) sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.4).

Poškodenie obličiek

Pacienti s poškodením obličiek vyššieho ako mierneho stupňa závažnosti sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru výhod a rizík (pozri časť 4.4).

Deti a dospelávajúci

Použitie Removabu sa netýka pediatrickej populácie v schválenej indikácii.

Spôsob podania

Removab sa smie podávať **iba** ako **intraperitoneálna infúzia**.

Removab sa **nesmie** podávať ako intraperitoneálny bolus ani akoukoľvek inou cestou podania.

Informácie o perfúznom systéme, ktorý sa má použiť sú uvedené v časti 4.4.

Opatrenia pred podaním lieku

Infúzny koncentrát Removab sa pred podaním riedi v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený infúzny roztok Removabu sa podáva intraperitoneálne vo forme kontinuálnej infúzie použitím adekvátneho systému pŕump.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na myšie (potkan a / alebo myš) proteíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Removab sa **nesmie** podávať ako bolus ani inou cestou než intraperitoneálne.

Symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínu

Nakoľko viazanie katumaxomabu na imunitné bunky a nádorové bunky vyvoláva uvoľnenie prozápalových a cytotoxických cytokínov, počas podávania Removabu a po ňom boli veľmi často hlásené klinické symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínov, ako horúčka, nevoľnosť, vracanie a zimnica (pozri časť 4.8). Často sa pozoruje dyspnoe a hypo-/hypertenzia. V klinických štúdiách u pacientov s malígnym ascitom sa pred infúziou Removabu rutinne podávalo intravenóznou cestou 1 000 mg paracetamolu na potlačenie bolesti a pyrexie. Napriek tejto premedikácii pacienti pociťovali nežiaduce reakcie uvedené vyššie s intenzitou najviac 3. stupňa podľa CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky) Amerického národného inštitútu pre výskum rakoviny, verzia 3.0. Odporúča sa ďalšia alebo doplnková štandardná premedikácia analgetikami / antipyretikami / nesteroidnými antiflogistikami.

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – syndróm systémovej zápalovej reakcie), ktorý sa môže tiež vyskytnúť často z dôvodu mechanizmu účinku katumaxomabu, sa vyvinie vo všeobecnosti do 24 hodín po infúzii Removabu, pričom sa dostavia symptómy ako horúčka, tachykardia, tachypnoe a leukocytóza (pozri časť 4.8). V tomto prípade je na zníženie rizika vhodné aplikovať štandardnú liečbu alebo premedikáciu, napríklad analgetikami / antipyretikami / nesteroidnými antiflogistikami.

Bolesť brucha

Medzi nežiaducimi reakciami bola často hlásená bolesť brucha. Tento prechodný účinok sa sčasti považuje za dôsledok intraperitoneálnej cesty podania.

Výkonnostný stav a BMI

Je potrebné, aby výkonnostný stav pacienta pred terapiou Removabom bol solídny –vyjadrené indexom telesnej hmotnosti BMI > 17 (treba vyhodnotiť po drenáži tekutiny ascitu) a Karnofského indexom > 60.

Akútne infekcie

Ak sú prítomné faktory interferujúce s imunitným systémom, najmä akútne infekcie, podávanie Removabu sa neodporúča.

Drenáž ascitu

Vhodný liečebný manažment drenáže ascitu je nevyhnutnou podmienkou terapie Removabom, aby sa zabezpečili stabilizované obehové a obličkové funkcie. Súčasťou musí byť minimálne drenáž ascitu až po zastavenie spontánneho prietoku alebo úľavu od príznakov a, ak je to vhodné, aj podporná substitučná terapia kryštaloidmi a / alebo koloidmi.

Pacienti s hemodynamickou nedostatočnosťou, edémom alebo hypoproteinémiou

Pred každou infúziou Removabu je potrebné skontrolovať objem krvi, hladinu bielkovín v krvi, krvný tlak, pulz a funkciu obličiek. **Pred každou infúziou Removabu sa musia odstrániť stavy ako hypovolémia, hypoproteinémi, hypotenzia, obehová dekompenzácia a akútne poškodenie obličiek.**

Poškodenie pečene alebo trombóza / obštrukcia vrátnice

Pacienti s poškodením pečene vyššieho ako stredného stupňa závažnosti s viac ako 70 % metastázovanej pečene a / alebo s trombózou / obštrukciou vrátnice sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru výhod a rizík.

Poškodenie obličiek

Pacienti s poškodením obličiek vyššieho ako mierneho stupňa závažnosti sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru výhod a rizík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití katumaxomabu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Removab sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Laktácia

Nie je známe, či sa katumaxomab/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Removabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku katumaxomabu na fertilitu.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Removab má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, ktorí pocítili príznaky súvisiace s infúziou, sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ sa nezmiernia symptómy.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie sú odvodené z integrovanej bezpečnostnej analýzy zahrňujúcej 12 klinických štúdií. 728 pacientom bol intraperitoneálne podávaný katumaxomab; 293 pacientom 6-hodinovou infúziou a 435 pacientom 3-hodinovou infúziou.

Celkový bezpečnostný profil Removabu je charakterizovaný symptómami uvoľňovania cytokínov a gastrointestinálnymi reakciami.

Reakcie súvisiace s uvoľňovaním cytokínov: SIRS, potenciálne život ohrozujúca kombinácia tachykardie, horúčky a/alebo dyspnoe, sa môže vyvinúť do 24 hodín po infúzii katumaxomabu a dá sa odstrániť symptomatickou liečbou. Ďalšie reakcie súvisiace s uvoľňovaním cytokínov, ako sú horúčka, zimnica, nevoľnosť a vracanie, sú veľmi často hlásenými reakciami s intenzitou 1. a 2. stupňa podľa CTCAE (Americký národný inštitút pre výskum rakoviny, verzia 4.0). Tieto symptómy odrážajú mechanizmus účinku katumaxomabu a vo všeobecnosti sú úplne reverzibilné.

Gastrointestinálne reakcie, ako sú bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka, sú veľmi časté a väčšinou sa vyskytnú s intenzitou 1. alebo 2. stupňa podľa CTCAE, pozorované však boli aj s intenzitou vyššieho stupňa, a reagujú na adekvátnu symptomatickú liečbu.

Bezpečnostný profil katumaxomabu v porovnaní infúzie v dĺžke 3 hodín s infúziou v dĺžke 6 hodín ohľadom na povahu, frekvenciu a závažnosť, je v podstate zrovnateľný. V prípade 3-hodinovej infúzie bola pozorovaná zvýšená frekvencia niektorých nežiaducich účinkov, ako je zimnica a hypotenzia (stupňa 1/2), hnačka (všetky stupne) a únava (stupňa 1/2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

V tabuľke 1 sú nežiaduce reakcie zoradené podľa triedy orgánov. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pacientmi liečenými katumaxomabom

Infekcie a nákazy	
Časté	Infekcia.
Menej časté	Erythema induratum*, infekcia súvisiaca s lekárskou pomôckou*.
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Anémia*, lymfopénia, leukocytóza, neutrofilia.
Menej časté	Trombocytopénia*, koagulopatia*.
Poruchy imunitného systému	
Časté	Syndróm uvoľňovania cytokínov*, precitlivenosť*.
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Znížená chuť do jedla*/anorexia, dehydratácia*, hypokaliémia, hypoalbuminémia, hyponatrémia*, hypokalciémia*, hypoproteinémia.
Psychické poruchy	
Časté	Úzkosť, nespavosť.
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, závrat.
Menej časté	Kŕče*.
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Tachykardia* vrátane sínusovej tachykardie.

Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia*, hypertenzia*, sčervenanie.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe*, pleurálna efúzia*, kašeľ.
Menej časté	Pľúcna embólia*, hypoxia*.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť brucha*, nevoľnosť*, vracanie*, hnačka*.
Časté	Zápcha*, dyspepsia, brušná distenzia, subileus*, plynatosť, žalúdočné ťažkosti, ileus*, gastroezofageálny reflux, sucho v ústach.
Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie*, črevná obštrukcia*.
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté	Cholangitída*, hyperbilirubinémia.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka*, erytém*, hyperhidróza, pruritus.
Menej časté	Kožná reakcia*, alergická dermatitída*.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Bolesť chrbta, myalgia, artralgia.
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Proteinúria.
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek*.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia*, únava*, zimnica*.
Časté	Bolesť, asténia*, <u>syndróm systémovej zápalovej reakcie*</u> , edém vrátane periférneho edému*, zhoršenie celkového zdravotného stavu*. bolesť v hrudníku, chorobný stav podobný chrípke, nevoľnosť*, erytém v mieste zavedenia katétra.
Menej časté	Extravazácia*, zápal v mieste podania*.

* Boli zaznamenané aj ako závažné nežiaduce reakcie.

Podčiarknuté nežiaduce reakcie: pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií*

Platia nasledujúce definície kritérií CTCAE Amerického národného inštitútu pre výskum rakoviny (verzia 4.0):

CTCAE stupňa 1 = mierne, CTCAE stupňa 2 = stredné, CTCAE stupňa 3 = závažné, CTCAE stupňa 4 = život ohrozujúce

Symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínov s vyššou intenzitou

U 5,1 % pacientov dosiahla pyrexia intenzitu 3. stupňa podľa CTCAE, tak ako to bolo aj v prípade syndrómu uvoľňovania cytokínov (1,0 %), zimnice (0,8 %), nevoľnosti (3,4 %), vracania (4,4 %), dyspnoe (1,6 %) a hypo-/hypertenzie (2,1 %/0,8 %). U jedného pacienta (0,1 %) dyspnoe a u 3 pacientov (0,4 %) hypotenzia zaznamenali podľa CTCAE intenzitu 4. stupňa. Symptómy bolesti a pyrexie možno zmierniť alebo im predísť premedikáciou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Syndróm systémovej zápalovej reakcie (SIRS)

U 3,8 % pacientov boli pozorované príznaky SIRS do 24 hodín po infúzii katumaxomabu. U troch pacientov (0,4 %) bola pozorovaná intenzita 4. stupňa podľa CTCAE. Tieto reakcie sa podarilo odstrániť symptomatickou liečbou.

Bolesť brucha

Bolesť brucha bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 43,7 % pacientov, pričom u 8,2 % pacientov dosiahla 3. stupeň, no podarilo sa ju odstrániť symptomatickou liečbou.

Pečeňové enzýmy

Po podaní Removabu bolo často pozorované prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov. Zmeny v laboratórnych parametroch neboli vo všeobecnosti klinicky významné a väčšinou sa po ukončení liečby vrátili na východiskové hodnoty.

Iba v prípade klinicky významného alebo pretrvávajúceho zvýšenia sa má uvažovať o ďalšej diagnóze alebo liečbe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. U pacientov, ktorí dostávali vyššiu než odporúčanú dávku katumaxomabu, sa prejavili závažnejšie nežiaduce reakcie (3. stupňa).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC09

Spôsob účinku

Katumaxomab je trojfunkčná hybridná monoklonálna protilátka z potkana a myši, ktorá je špecificky namierená proti adhéznejskej molekule epitelových buniek (EpCAM) a antigénu CD3. Antigen EpCAM je nadmerne exprimovaný na väčšine karcinómov (tabuľka 2). CD3 je exprimovaný na zreých T-bunkách ako zložka receptora T-bunky. Tretie funkčné väzobné miesto v Fc-oblasti katumaxomabu umožňuje interakciu s prídavnými imunitnými bunkami cez receptory Fc γ . V dôsledku väzobných vlastností katumaxomabu sa nádorové bunky, T-bunky a prídavné imunitné bunky dostávajú do bezprostrednej blízkosti. Tým je indukovaná spoločná imunitná reakcia proti nádorovým bunkám, ktorá zahŕňa rôzne mechanizmy účinku, ako je aktivácia T-buniek, cytotoxicita závislá od protilátok a sprostredkovaná bunkami (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC), cytotoxicita závislá od komplementu (*complement-dependent cytotoxicity* – CDC) a fagocytóza. To vedie k deštrukcii nádorových buniek.

Tabuľka 2 Expresia EpCAM u najvýznamnejších typov rakoviny spôsobujúcich ascitus

Typ rakoviny	Údaje z literatúry		Retrospektívne údaje zo štúdie IP-CAT-AC-03
	nádory exprimujúce EpCAM (%)	EpCAM-pozitívne efúzie (%)	EpCAM-pozitívne efúzie (%)
Rakovina vaječníkov	90 - 92	79 - 100	98
Rakovina žalúdka	96	75 - 100	100
Rakovina hrubého čreva	100	87 - 100	100
Rakovina pankreasu	98	83 - 100	80
Rakovina prsníka	45* - 81	71 - 100	86
Rakovina endometria	94	100	100

*= lobulárny karcinóm prsníka

Farmakodynamické účinky

Protinádorová aktivita katumaxomabu bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo*. Účinné katumaxomabom sprostredkované usmrcovanie nádorových buniek *in vitro* bolo pozorované u cieľových buniek s nízkou aj vysokou expresiou antigénu EpCAM, a to nezávisle od typu primárneho nádoru.

Protinádorová aktivita katumaxomabu *in vivo* bola potvrdená na imunologicky oslabenom myšacom modeli karcinómu vaječníkov, kedy sa vďaka intraperitoneálnemu podávaniu katumaxomabu a mononukleárných buniek z periférnej krvi človeka spomalil rast nádoru.

Klinická účinnosť

Účinnosť katumaxomabu bola dokázaná v dvoch klinických štúdiách fázy III. Pacienti iného ako kaukazského pôvodu neboli zaradení do týchto klinických štúdií.

IP-REM-AC-01

V kľúčovom dvojramennom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy II/III u 258 pacientov so symptomatickými malígnymi ascitami v dôsledku EpCAM-pozitívnych karcinómov, z ktorých 170 bolo randomizovaných na liečbu katumaxomabom. Táto štúdia porovnávala paracentézu plus katumaxomab *versus* samotnú paracentézu (kontrola).

Katumaxomab sa podával pacientom, u ktorých nebola k dispozícii štandardná terapia alebo už nebola vykonateľná a ktorí mali Karnofského index výkonnosti najmenej 60. Katumaxomab bol podávaný ako štyri intraperitoneálne infúzie so zvýšenými dávkami 10, 20, 50 a 150 mikrogramov v deň 0, 3, 7 a 10, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2). V kľúčovej štúdii IP-REM-AC-01 bolo 98,1 % pacientov hospitalizovaných s mediánom trvania 11 dní.

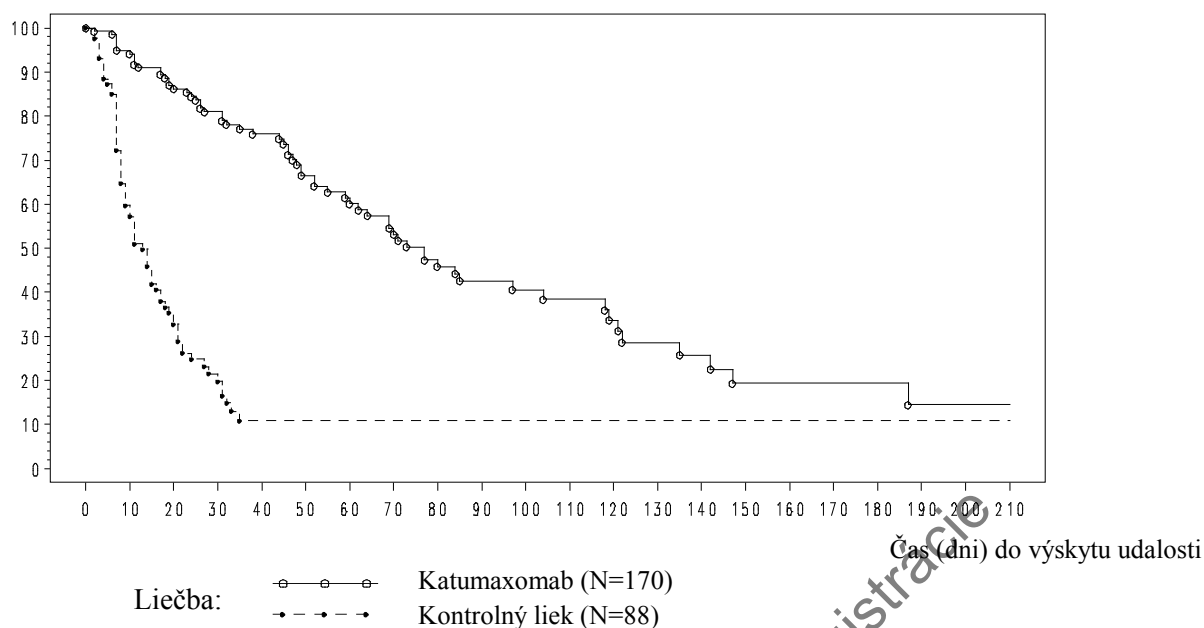
V tejto štúdii bol primárnym koncovým bodom účinnosti čas prežívania bez punkcie, čo je zložený koncový bod, definovaný ako čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu alebo do úmrtia pacienta, podľa toho, čo nastalo skôr. Výsledky pre medián času prežívania bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu vyjadrené ako mediány a miery rizík sú uvedené v tabuľke 3. Odhady času do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu podľa Kaplan-Meierovej metódy sú uvedené na obrázku 1.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti (čas prežívania bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu) štúdie IP-REM-AC-01

Premenná	Paracentéza + katumaxomab (N=170)	Paracentéza (kontrola) (N=88)
Prežívanie bez punkcie		
Medián času prežívania bez punkcie (dni)	44	11
95 % IS pre medián (dni)	[31; 49]	[9; 16]
p-hodnota (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,310	
95 % IS pre HR	[0,228; 0,423]	
Čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu		
Medián času do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu (dni)	77	13
95 % IS pre medián (dni)	[62; 104]	[9; 17]
p-hodnota (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,169	
95 % IS pre HR	[0,114; 0,251]	

Obrázok 1 Odhady času do prvej potreby therapeutickej punkcie ascitu podľa Kaplan-Meierovej metódy v štúdiu IP-REM-AC-01

Odhadovaná pravdepodobnosť, že nebude nutné vykonať punkciu (%)



N: počet pacientov v liečebnej skupine.

Účinnosť liečby paracentézou a katumaxomabom u pacientov s malígnym ascitom spôsobeným EpCAM-pozitívnymi karcinómami bola štatisticky významne vyššia oproti liečbe samotnou paracentézou s ohľadom na čas prežívania bez punkcie a čas do prvej potreby therapeutickej punkcie ascitu.

Po dokončení štúdie boli pacienti ďalej sledovaní až do konca ich života, aby sa vyhodnotil celkový čas prežívania (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Celkový čas prežívania v štúdiu IP-REM-AC-01 vo fáze po skončení štúdie

	Paracentéza + katumaxomab (N=170)	Paracentéza (kontrola) (N=88)
Hazard ratio (HR)	0,798	
95% IS pre HR	[0,606; 1.051]	
Miera prežívania 6 mesiacov	27.5%	17.1%
Miera prežívania 1 rok*	11.4%	2.6%
Medián celkového prežívania (dni)	72	71
95% IS pre medián (dni)	[61; 98]	[54; 89]
p-hodnota (log-rank test)	0,1064	

Celkom 45 z 88 (51 %) pacientov z kontrolného súboru prešlo na aktívnu liečbu katumaxomabom.

IP-CAT-AC-03

Táto potvrdzujúca dvojramenná, randomizovaná otvorená štúdia fázy IIIb u 219 pacientov s epiteliálnym karcinómom so symptomatickými malígnymi ascitami s potrebou therapeutickej punkcie ascitu skúmala liečbu katumaxomabom plus premedikácia 25 mg prednizolónom verus samotný katumaxomab. Katumaxomab bol podávaný v oboch skupinách ako štyri 3-hodinové kontinuálne intraperitoneálne infúzie v dávkach 10, 20, 50 a 150 mikrogramov v deň 0, 3, 7 a 10, v uvedenom poradí. Populácia pacientov bola porovnateľná s kľúčovou štúdiou.

Aby sa vyhodnotil vplyv premedikácie prednizolónom na bezpečnosť a účinnosť, bol skúmaný primárny koncový bod bezpečnosti „zložené skóre bezpečnosti“ a primárny koncový bod účinnosti „prežívanie bez punkcie“.

Zložené skóre bezpečnosti hodnotilo frekvenciu a závažnosť hlavných známych nežiaducich reakcií - pyrexie, nevoľnosti, vracania a bolesti brucha - v oboch liečebných skupinách. Podanie prednizolónu ako premedikácie nevedlo k zníženiu výskytu týchto nežiaducich reakcií.

Primárny koncový bod účinnosti - čas prežívania bez punkcie - bol zloženým koncovým bodom, definovaným ako čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu alebo do úmrtia pacienta, podľa toho, čo nastalo skôr (rovnaký ako v kľúčovej štúdii).

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti (prežívanie bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu) štúdie IP-CAT-AC-03

Premenná	Katumaxomab + prednizolón (N=111)	Katumaxomab (N=108)	Spoločná populácia (N=219)
Prežívanie bez punkcie			
Medián času prežívania bez punkcie (dni)	30	37	35
95 % IS pre medián (dni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-hodnota (log-rank test)	0,402		
Hazard ratio (HR) (katumaxomab verzus katumaxomab + prednizolón)	1,130		
95 % IS pre HR	[0,845; 1,511]		
Čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu			
Medián času do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu (dni)	78	102	97
95 % IS pre medián (dni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-hodnota (log-rank test)	0,599		
Hazard ratio (HR) (katumaxomab verzus katumaxomab + prednizolón)	0,901		
95 % IS pre HR	[0,608; 1,335]		

Ako sekundárny koncový bod účinnosti bol vyhodnotený celkový čas prežívania (tabuľka 6).

Tabuľka 6 Celkový čas prežívania v štúdii IP-CAT-AC-03 vo fáze po skončení štúdie

	Katumaxomab + prednizolón (N=111)	Katumaxomab (N=108)	Spoločná populácia (N=219)
Medián celkového prežívania (dni)	124	86	103
95 % IS pre medián (dni)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-hodnota (log-rank test)	0,186		
Hazard ratio (HR) (katumaxomab verzus katumaxomab + prednizolón)	1,221		
95 % IS pre HR	[0,907 ; 1,645]		

Imunogenicita

Indukcia ľudských protimysacích (potkan a / alebo myš) protilátok (HAMA/HARA) je intrinzičným účinkom myšacích monoklonálnych protilátok. Aktuálne údaje o katumaxomabe získané z kľúčovej štúdie ukazujú, že iba 5,6 % pacientov (7/124 pacientov) bolo HAMA pozitívnych pred 4. infúziou. Jeden mesiac po poslednej infúzii katumaxomabu boli u 94 % pacientov prítomné ľudské protimysacie protilátky (HAMA). Nepozorovali sa žiadne reakcie z precitlivosti.

U pacientov, u ktorých sa 8 dní po liečbe katumaxomabom vyvinuli HAMA sa v porovnaní s HAMA negatívnymi pacientmi zaznamenalo zlepšenie klinických výsledkov, merané podľa času prežívania bez punkcie, času do ďalšej punkcie a celkového prežívania.

V štúdiu uskutočniteľnosti hodnotiacej druhý cyklus i.p. infúzií s dávkami 10, 20, 50 a 150 mikrogramov katumaxomabu u 8 pacientov s malígnym ascitom spôsobeným karcinómom (IP-CAT-AC-04) bola hodnota ADA detegovateľná pri skríningu vo všetkých dostupných vzorkách ascitu a vzorkách plazmy. Pacienti zostávali počas liečebnej fázy a po skončení štúdie ADA pozitívni. Napriek už existujúcim hodnotám ADA dostali všetci pacienti všetky 4 infúzie katumaxomabu. Medián času prežívania bez punkcie bol 47,5 dňa, medián času do prvej terapeuticko-punkcie ascitu 60,0 dňa a medián celkového prežívania 406,5 dňa. Všetci pacienti zaznamenali symptómy súvisiace s mechanizmom účinku katumaxomabu s bezpečnostným profilom, ktorý bol charakterom porovnateľný s prvým cyklom i.p. infúzií. Neboli pozorované žiadne reakcie precitlivosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti katumaxomabu počas a po štyroch intraperitoneálnych infúziách 10, 20, 50 a 150 mikrogramov katumaxomabu sa skúmala u 13 pacientov so symptomatickým malígnym ascitom spôsobeným EpCAM-pozitívnymi karcinómami.

Variabilita medzi pacientmi bola vysoká. Geometrický priemer plazmatických hodnôt C_{max} bol približne 0,5 ng/ml (rozpätie 0 až 2,3) a geometrický priemer plazmatických hodnôt AUC bol približne 1,7 dňa *ng/ml (rozpätie < LLOQ (= *lower limit of quantification* – spodný limit kvantifikácie) po 13,5). Geometrický priemer zdanlivo konečného plazmatického polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) bol približne 2,5 dňa (rozpätie 0,7 až 17).

Katumaxomab bol detekovateľný v tekutine ascitu a v plazme. Koncentrácie sa u väčšiny pacientov zvyšovali s počtom infúzií a aplikovanými dávkami. Po dosiahnutí istého maxima po každej dávke mali koncentrácie v plazme tendenciu klesať.

Osobitné skupiny pacientov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie katumaxomabu nevyvolalo u zvieracích modelov žiadne príznaky abnormálnej alebo s liekom súvisiacej akútnej toxicity ani príznaky lokálnej intolerancie v mieste podania injekcie alebo infúzie. Avšak vzhľadom na vysokú druhovú špecifickosť katumaxomabu majú tieto pozorovania len obmedzenú výpovednú hodnotu.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrát sodný
Monohydrát kyseliny citrónovej
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po nariadení

Prípravený infúzny roztok je fyzikálne a chemicky stabilný po dobu 48 hodín, ak sa skladuje pri teplote 2°C až 8°C, a po dobu 24 hodín, ak sa skladuje pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Z mikrobiologického hľadiska by sa mal liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu skladovania pripraveného roztoku a za podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C, pokiaľ sa nariadenie neuskutočnilo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,1 ml infúzneho koncentráту v naplnenej injekčnej striekačke (sklenenej, typ I, silikonizovanej, s piestovou zátkou (brómbutylový kaučuk) a systémom luer lock (silikonizovaný polypropylén a polykarbonát) s viečkom (styrénbutadiénový kaučuk) s kanylou; veľkosť balenia: 1.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Likvidácia

Žiadne zvláštne požiadavky.

Potrebný materiál a výbava

Na riedenie a podávanie Removabu musíte použiť nasledujúce komponenty, pretože Removab je kompatibilný iba s týmito komponentmi:

- 50 ml polypropylénové injekčné striekačky
- polyetylénové perfúzne hadičky s vnútorným priemerom 1 mm a dĺžkou 150 cm
- polykarbonátové infúzne ventily / spojky Y
- katétre z polyuretánu a polyuretánu potiahnutého silikónom

Okrem toho sú potrebné nasledujúce položky:

- injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)
- precízna perfúzna pumpa

Pokyny na riedenie pred podaním

Removab musí pripraviť zdravotnícky pracovník použitím vhodnej aseptickkej techniky. Vonkajší povrch naplnenej injekčnej striekačky nie je sterilný.

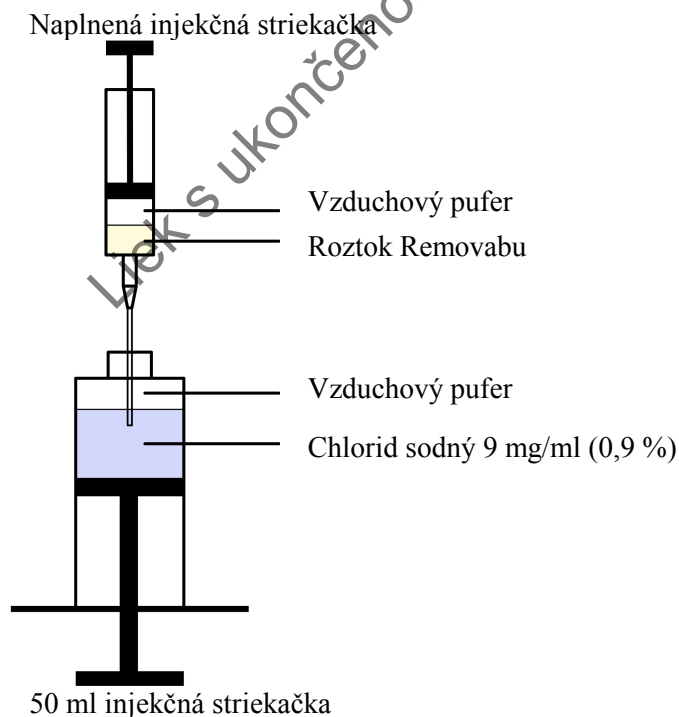
- Na základe dávky natiahnite primerané množstvo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) pomocou 50 ml injekčnej striekačky (tabuľka 7).
- Do 50 ml injekčnej striekačky natiahnite aspoň 3 ml dodatočného vzduchového pufru.
- Odstráňte viečko z ústia naplnenej injekčnej striekačky s Removabom; ústie pritom držte smerom nahor.
- Priloženú kanylu pripojte k naplnenej injekčnej striekačke s Removabom. Pre každú injekčnú striekačku sa používa nová kanyla.
- Vložte kanylu naplnenej injekčnej striekačky cez otvor 50 ml injekčnej striekačky tak, aby kanyla bola ponorená v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (obrázok 2).
- Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky (koncentrát Removabu plus vzduchový pufér) vstreknite priamo do injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

- Piest SA NESMIE ťahať späť na prepláchnutie naplnenej injekčnej striekačky, aby nedošlo ku kontaminácii a aby sa zabezpečilo dodanie správneho objemu.
- 50 ml injekčnú striekačku uzavrite viečkom a mierne ňou potraste, aby sa roztok premiešal. Z 50 ml injekčnej striekačky odstráňte všetky prípadné vzduchové bubliny.
- Odlepitelná nálepka, ktorá je umiestnená na vnútornej strane lepenkovej krabice Removabu s nápisom „Zriedený Removab. Len pre intraperitoneálne použitie“, sa musí prilepiť na 50 ml injekčnú striekačku s obsahom zriedeného roztoku Removabu pre intraperitoneálnu infúziu. To je bezpečnostné opatrenie, ktorým sa zabezpečuje, aby bol Removab infundovaný iba intraperitoneálnou cestou podania.
- 50 ml injekčnú striekačku vložte do infúznej pumpy.

Tabuľka 7 Príprava roztoku Removabu na intraperitoneálnu infúziu

Počet infúzií / dávka	Počet naplnených injekčných striekačiek Removabu		Celkový objem infúzneho koncentrátu Removabu	Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	Finálny objem na podanie
	10-mikrogramová naplnená injekčná striekačka	50-mikrogramová naplnená injekčná striekačka			
1. infúzia 10 mikrogramov	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infúzia 20 mikrogramov	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infúzia 50 mikrogramov		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infúzia 150 mikrogramov		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Obrázok 2 Zobrazenie prenosu Removabu z naplnenej injekčnej striekačky do 50 ml injekčnej striekačky



Spôsob podávania

Katéter pre intraperitoneálne podanie musí s pomocou ultrazvukového navádzania umiestniť lekár, ktorý má skúsenosti s aplikáciou postupov intraperitoneálneho podávania. Katéter sa používa na

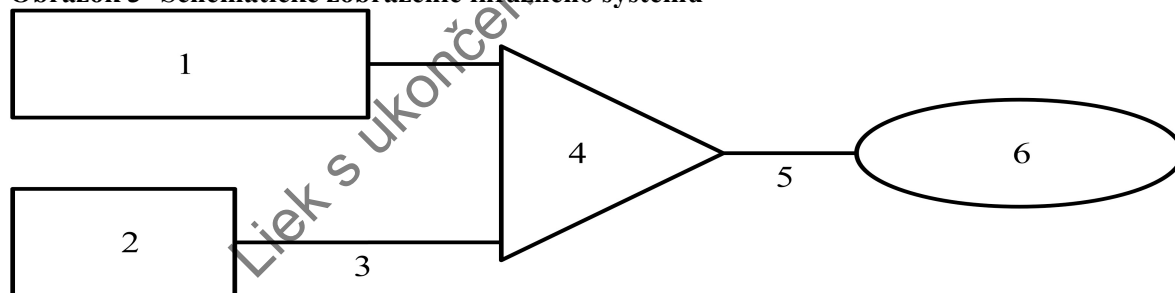
odčerpávanie ascitu a na infúziu zriedeného Removabu a injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Odporúča sa ponechať katéter v abdominálnej dutine po celé obdobie liečby. Môže sa odstrániť deň po poslednej infúzii.

Pred každým podaním Removabu sa musí tekutina ascitu odčerpať až po zastavenie spontánneho prietoku alebo úľavu od príznakov (pozri časť 4.4). Následne sa musí pred každým podaním Removabu infúzne podať 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do brušnej dutiny, aby sa podporila distribúcia protilátky.

Removab sa musí podávať vo forme intraperitoneálnej infúzie po dobu najmenej 3 hodín pomocou systému púmp zabezpečujúcich konštantnú infúziu, ako je to opísané nižšie:

- 50 ml injekčná striekačka obsahujúca zriedený infúzny roztok Removabu sa vloží do precíznej pumpy.
- Pripojený perfúzny systém infúzných hadičiek precíznej pumpy sa predplní nariadeným infúznym roztokom Removabu. Použitie perfúzne hadičky musia mať vnútorný priemer 1 mm a dĺžku 150 cm.
- Perfúzna hadička sa pripojí k spojke Y.
- Súbežne s každou aplikáciou Removabu podávajúte infúzne 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) cez infúzny ventil / spojku Y do perfúzneho vedenia katétra.
- Rýchlosť pumpy prispôbte objemu, ktorý sa má podať, a plánovanej infúznej dobe.
- Keď bude 50ml injekčná striekačka obsahujúca zriedený infúzny roztok Removabu prázdna, do konca plánovaného času infúzie bude nahradená 50ml injekčnou striekačkou obsahujúcou 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa vymyl mŕtvy objem v perfúznom vedení (približne 2 ml), za nezmenených podmienok. Zvyšný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) môže byť zlikvidovaný.
- Katéter nechajte zatvorený až do nasledujúcej infúzie.
- Deň po poslednej infúzii odstráňte drenážnu všetku tekutinu ascitu až do zastavenia spontánneho prietoku. Následne sa môže katéter odstrániť.

Obrázok 3 Schematické zobrazenie infúzneho systému



- 1 250 ml Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)**
- 2 Roztok Removabu na i. p. infúziu**
- 3 Perfúzna hadička (vnútorný priemer 1 mm, dĺžka 150 cm)**
- 4 Infúzny ventil**
- 5 Perfúzne vedenie**
- 6 Katéter**

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/09/512/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. apríla 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Removab 50 mikrogramov infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mikrogramov katumaxomabu* v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

*monoklonálna hybridná IgG2 protilátka z potkana a myši, získaná z bunkovej línie hybridného hybridómu potkana a myši

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Removab je indikovaný na intraperitoneálnu liečbu malígneho ascitu u dospelých s EpCAM-pozitívnymi karcinómami, u ktorých štandardná terapia nie je k dispozícii alebo sa takáto terapia už nedá aplikovať.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Removab sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním antineoplastických liekov.

Dávkovanie

Pred intraperitoneálnou infúziou sa odporúča premedikovať pacienta analgetickými / antipyretickými / nesteroidnými antiflogistickými liekmi (pozri časť 4.4).

Časový rozvrh dávkovania Removabu zahŕňa nasledujúce štyri intraperitoneálne infúzie:

- | | |
|----------|--------------------------|
| 1. dávka | 10 mikrogramov v deň 0 |
| 2. dávka | 20 mikrogramov v deň 3 |
| 3. dávka | 50 mikrogramov v deň 7 |
| 4. dávka | 150 mikrogramov v deň 10 |

Removab sa musí podávať vo forme kontinuálnej intraperitoneálnej infúzie po dobu najmenej 3 hodín. V klinických štúdiách sa sledoval infúzny čas 3 a 6 hodín. Pre prvé štyri dávky infúzie sa môže uvažovať s dobou v dĺžke 6 hodín v závislosti na zdravotnom stave pacienta.

Medzi dňami s infúziami musia uplynúť aspoň dva kalendárne dni bez infúzií. V prípade relevantných nežiaducich reakcií sa môže interval medzi dňami podávania infúzií predĺžiť. Celková doba liečby nemá prekročiť 20 dní.

Sledovanie

Po skončení infúzie Removabu sa odporúča adekvátne sledovanie pacienta. V kľúčovej štúdii boli pacienti monitorovaní počas 24 hodín po každej infúzii.

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie pečene

Pacienti s poškodením pečene vyššieho ako stredného stupňa závažnosti a / alebo s viac než 70 % metastázovanej pečene a / alebo trombózou / obštrukciou vrátnice (vena portae) sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.4).

Poškodenie obličiek

Pacienti s poškodením obličiek vyššieho ako mierneho stupňa závažnosti sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru výhod a rizík (pozri časť 4.4).

Deti a dospelí

Použitie Removabu sa netýka pediatrickej populácie v schválenej indikácii.

Spôsob podania

Removab sa smie podávať **iba** ako **intrapéritoneálna infúzia**.

Removab sa **nesmie** podávať ako intraperitoneálny bolus ani akoukoľvek inou cestou podania.

Informácie o perfúznom systéme, ktorý sa má použiť sú uvedené v časti 4.4.

Opatrenia pred podaním lieku

Infúzny koncentrát Removab sa pred podaním riedi v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený infúzny roztok Removabu sa podáva intraperitoneálne vo forme kontinuálnej infúzie použitím adekvátneho systému pŕump.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na myšie (potkan a / alebo myš) proteíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Removab sa **nesmie** podávať ako bolus ani inou cestou než intraperitoneálne.

Symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínu

Nakoľko viazanie katumaxomabu na imunitné bunky a nádorové bunky vyvoláva uvoľnenie prozápalových a cytotoxických cytokínov, počas podávania Removabu a po ňom boli veľmi často hlásené klinické symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínov, ako horúčka, nevoľnosť, vracanie a zimnica (pozri časť 4.8). Často sa pozoruje dyspnoe a hypo-/hypertenzia. V klinických štúdiách u pacientov s malígnym ascitom sa pred infúziou Removabu rutinne podávalo intravenóznou cestou 1 000 mg paracetamolu na potlačenie bolesti a pyrexie. Napriek tejto premedikácii pacienti pociťovali nežiaduce reakcie uvedené vyššie s intenzitou najviac 3. stupňa podľa CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce účinky) Amerického národného inštitútu pre výskum rakoviny, verzia 3.0. Odporúča sa ďalšia alebo doplnková štandardná premedikácia analgetikami / antipyretikami / nesteroidnými antiflogistikami.

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – syndróm systémovej zápalovej reakcie), ktorý sa môže tiež vyskytnúť často z dôvodu mechanizmu účinku katumaxomabu, sa vyvinie vo všeobecnosti do 24 hodín po infúzii Removabu, pričom sa dostavia symptómy ako horúčka, tachykardia, tachypnoe a leukocytóza (pozri časť 4.8). V tomto prípade je na zníženie rizika vhodné aplikovať štandardnú liečbu alebo premedikáciu, napríklad analgetikami / antipyretikami / nesteroidnými antiflogistikami.

Bolesť brucha

Medzi nežiaducimi reakciami bola často hlásená bolesť brucha. Tento prechodný účinok sa sčasti považuje za dôsledok intraperitoneálnej cesty podania.

Výkonnostný stav a BMI

Je potrebné, aby výkonnostný stav pacienta pred terapiou Removabom bol solídny –vyjadrené indexom telesnej hmotnosti BMI > 17 (treba vyhodnotiť po drenáži tekutiny ascitu) a Karnofského indexom > 60.

Akútne infekcie

Ak sú prítomné faktory interferujúce s imunitným systémom, najmä akútne infekcie, podávanie Removabu sa neodporúča.

Drenáž ascitu

Vhodný liečebný manažment drenáže ascitu je nevyhnutnou podmienkou terapie Removabom, aby sa zabezpečili stabilizované obehové a obličkové funkcie. Súčasťou musí byť minimálne drenáž ascitu až po zastavenie spontánneho prietoku alebo úľavu od príznakov a, ak je to vhodné, aj podporná substitučná terapia kryštaloidmi a / alebo koloidmi.

Pacienti s hemodynamickou nedostatočnosťou, edémom alebo hypoproteinémiou

Pred každou infúziou Removabu je potrebné skontrolovať objem krvi, hladinu bielkovín v krvi, krvný tlak, pulz a funkciu obličiek. **Pred každou infúziou Removabu sa musia odstrániť stavy ako hypovolémia, hypoproteinémi, hypotenzia, obehová dekompenzácia a akútne poškodenie obličiek.**

Poškodenie pečene alebo trombóza / obštrukcia vrátnice

Pacienti s poškodením pečene vyššieho ako stredného stupňa závažnosti s viac ako 70 % metastázovanej pečene a / alebo s trombózou / obštrukciou vrátnice sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru výhod a rizík.

Poškodenie obličiek

Pacienti s poškodením obličiek vyššieho ako mierneho stupňa závažnosti sa neskúmali. Liečba týchto pacientov Removabom by mala prísť do úvahy až po dôkladnom vyhodnotení pomeru výhod a rizík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití katumaxomabu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Removab sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Laktácia

Nie je známe, či sa katumaxomab/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Removabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku katumaxomabu na fertilitu.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Removab má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, ktorí pocítili príznaky súvisiace s infúziou, sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, pokiaľ sa nezmiernia symptómy.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie sú odvodené z integrovanej bezpečnostnej analýzy zahrňujúcej 12 klinických štúdií. 728 pacientom bol intraperitoneálne podávaný katumaxomab; 293 pacientom 6-hodinovou infúziou a 435 pacientom 3-hodinovou infúziou.

Celkový bezpečnostný profil Removabu je charakterizovaný symptómami uvoľňovania cytokínov a gastrointestinálnymi reakciami.

Reakcie súvisiace s uvoľňovaním cytokínov: SIRS, potenciálne život ohrozujúca kombinácia tachykardie, horúčky a/alebo dyspnoe, sa môže vyvinúť do 24 hodín po infúzii katumaxomabu a dá sa odstrániť symptomatickou liečbou. Ďalšie reakcie súvisiace s uvoľňovaním cytokínov, ako sú horúčka, zimnica, nevoľnosť a vracanie, sú veľmi často hlásenými reakciami s intenzitou 1. a 2. stupňa podľa CTCAE (Americký národný inštitút pre výskum rakoviny, verzia 4.0). Tieto symptómy odrážajú mechanizmus účinku katumaxomabu a vo všeobecnosti sú úplne reverzibilné.

Gastrointestinálne reakcie, ako sú bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka, sú veľmi časté a väčšinou sa vyskytnú s intenzitou 1. alebo 2. stupňa podľa CTCAE, pozorované však boli aj s intenzitou vyššieho stupňa, a reagujú na adekvátnu symptomatickú liečbu.

Bezpečnostný profil katumaxomabu v porovnaní infúzie v dĺžke 3 hodín s infúziou v dĺžke 6 hodín s ohľadom na povahu, frekvenciu a závažnosť, je v podstate zrovnateľný. V prípade 3-hodinovej infúzie bola pozorovaná zvýšená frekvencia niektorých nežiaducich účinkov, ako je zimnica a hypotenzia (stupňa 1/2), hnačka (všetky stupne) a únava (stupňa 1/2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

V tabuľke 1 sú nežiaduce reakcie zoradené podľa triedy orgánov. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pacientmi liečenými katumaxomabom

Infekcie a nákazy	
Časté	Infekcia.
Menej časté	Erythema induratum*, infekcia súvisiaca s lekárskou pomôckou*.
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Anémia*, lymfopénia, leukocytóza, neutrofilia.
Menej časté	Trombocytopénia*, koagulopatia*.
Poruchy imunitného systému	
Časté	Syndróm uvoľňovania cytokínov*, precitlivenosť*.
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Znížená chuť do jedla*/anorexia, dehydratácia*, hypokaliémia, hypoalbuminémia, hyponatrémia*, hypokalciémia*, hypoproteinémia.
Psychické poruchy	
Časté	Úzkosť, nespavosť.
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, závrat.
Menej časté	Kŕče*.
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Tachykardia* vrátane sínusovej tachykardie.

Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia*, hypertenzia*, sčervenanie.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe*, pleurálna efúzia*, kašeľ.
Menej časté	Pľúcna embólia*, hypoxia*.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť brucha*, nevoľnosť*, vracanie*, hnačka*.
Časté	Zápcha*, dyspepsia, brušná distenzia, subileus*, plynatosť, žalúdočné ťažkosti, ileus*, gastroezofageálny reflux, sucho v ústach.
Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie*, črevná obštrukcia*.
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté	Cholangitída*, hyperbilirubinémia.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka*, erytém*, hyperhidróza, pruritus.
Menej časté	Kožná reakcia*, alergická dermatitída*.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Bolesť chrbta, myalgia, artralgia.
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Proteinúria.
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek*.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia*, únava*, zimnica*.
Časté	Bolesť, asténia*, <u>syndróm systémovej zápalovej reakcie*</u> , edém vrátane periférneho edému*, zhoršenie celkového zdravotného stavu*. bolesť v hrudníku, chorobný stav podobný chrípke, nevoľnosť*, erytém v mieste zavedenia katétra.
Menej časté	Extravazácia*, zápal v mieste podania*.

* Boli zaznamenané aj ako závažné nežiaduce reakcie.

Podčiarknuté nežiaduce reakcie: pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Platia nasledujúce definície kritérií CTCAE Amerického národného inštitútu pre výskum rakoviny (verzia 4.0):

CTCAE stupňa 1 = mierne, CTCAE stupňa 2 = stredné, CTCAE stupňa 3 = závažné, CTCAE stupňa 4 = život ohrozujúce

Symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínov s vyššou intenzitou

U 5,1 % pacientov dosiahla pyrexia intenzitu 3. stupňa podľa CTCAE, tak ako to bolo aj v prípade syndrómu uvoľňovania cytokínov (1,0 %), zimnice (0,8 %), nevoľnosti (3,4 %), vracania (4,4 %), dyspnoe (1,6 %) a hypo-/hypertenzie (2,1 %/0,8 %). U jedného pacienta (0,1 %) dyspnoe a u 3 pacientov (0,4 %) hypotenzia zaznamenali podľa CTCAE intenzitu 4. stupňa. Symptómy bolesti a pyrexie možno zmierniť alebo im predísť premedikáciou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Syndróm systémovej zápalovej reakcie (SIRS)

U 3,8 % pacientov boli pozorované príznaky SIRS do 24 hodín po infúzii katumaxomabu. U troch pacientov (0,4 %) bola pozorovaná intenzita 4. stupňa podľa CTCAE. Tieto reakcie sa podarilo odstrániť symptomatickou liečbou.

Bolesť brucha

Bolesť brucha bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 43,7 % pacientov, pričom u 8,2 % pacientov dosiahla 3. stupeň, no podarilo sa ju odstrániť symptomatickou liečbou.

Pečeňové enzýmy

Po podaní Removabu bolo často pozorované prechodné zvýšenie pečeňových enzýmov. Zmeny v laboratórnych parametroch neboli vo všeobecnosti klinicky významné a väčšinou sa po ukončení liečby vrátili na východiskové hodnoty.

Iba v prípade klinicky významného alebo pretrvávajúceho zvýšenia sa má uvažovať o ďalšej diagnóze alebo liečbe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. U pacientov, ktorí dostávali vyššiu než odporúčanú dávku katumaxomabu, sa prejavili závažnejšie nežiaduce reakcie (3. stupňa).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC09

Spôsob účinku

Katumaxomab je trojfunkčná hybridná monoklonálna protilátka z potkana a myši, ktorá je špecificky namierená proti adhézne molekule epitelových buniek (EpCAM) a antigénu CD3. Antigen EpCAM je nadmerne exprimovaný na väčšine karcinómov (tabuľka 2). CD3 je exprimovaný na zreých T-bunkách ako zložka receptora T-bunky. Tretie funkčné väzobné miesto v Fc-oblasti katumaxomabu umožňuje interakciu s prídavnými imunitnými bunkami cez receptory Fcγ. V dôsledku väzobných vlastností katumaxomabu sa nádorové bunky, T-bunky a prídavné imunitné bunky dostávajú do bezprostrednej blízkosti. Tým je indukovaná spoločná imunitná reakcia proti nádorovým bunkám, ktorá zahŕňa rôzne mechanizmy účinku, ako je aktivácia T-buniek, cytotoxicita závislá od protilátok a sprostredkovaná bunkami (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC), cytotoxicita závislá od komplementu (*complement-dependent cytotoxicity* – CDC) a fagocytóza. To vedie k deštrukcii nádorových buniek.

Tabuľka 2 Expresia EpCAM u najvýznamnejších typov rakoviny spôsobujúcich ascitus

Typ rakoviny	Údaje z literatúry		Retrospektívne údaje zo štúdie IP-CAT-AC-03
	nádory exprimujúce EpCAM (%)	EpCAM-pozitívne efúzie (%)	EpCAM-pozitívne efúzie (%)
Rakovina vaječníkov	90 - 92	79 - 100	98
Rakovina žalúdka	96	75 - 100	100
Rakovina hrubého čreva	100	87 - 100	100
Rakovina pankreasu	98	83 - 100	80
Rakovina prsníka	45* - 81	71 - 100	86
Rakovina endometria	94	100	100

*= lobulárny karcinóm prsníka

Farmakodynamické účinky

Protinádorová aktivita katumaxomabu bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo*. Účinné katumaxomabom sprostredkované usmrcovanie nádorových buniek *in vitro* bolo pozorované u cieľových buniek s nízkou aj vysokou expresiou antigénu EpCAM, a to nezávisle od typu primárneho nádoru.

Protinádorová aktivita katumaxomabu *in vivo* bola potvrdená na imunologicky oslabenom myšacom modeli karcinómu vaječníkov, kedy sa vďaka intraperitoneálnemu podávaniu katumaxomabu a mononukleárných buniek z periférnej krvi človeka spomalil rast nádoru.

Klinická účinnosť

Účinnosť katumaxomabu bola dokázaná v dvoch klinických štúdiách fázy III. Pacienti iného ako kaukazského pôvodu neboli zaradení do týchto klinických štúdií.

IP-REM-AC-01

V kľúčovom dvojramennom, randomizovanom, otvorenom klinickom skúšaní fázy II/III u 258 pacientov so symptomatickými malígnymi ascitami v dôsledku EpCAM-pozitívnych karcinómov, z ktorých 170 bolo randomizovaných na liečbu katumaxomabom. Táto štúdia porovnávala paracentézu plus katumaxomab *versus* samotnú paracentézu (kontrola).

Katumaxomab sa podával pacientom, u ktorých nebola k dispozícii štandardná terapia alebo už nebola vykonateľná a ktorí mali Karnofského index výkonnosti najmenej 60. Katumaxomab bol podávaný ako štyri intraperitoneálne infúzie so zvýšenými dávkami 10, 20, 50 a 150 mikrogramov v deň 0, 3, 7 a 10, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2). V kľúčovej štúdii IP-REM-AC-01 bolo 98,1 % pacientov hospitalizovaných s mediánom trvania 11 dní.

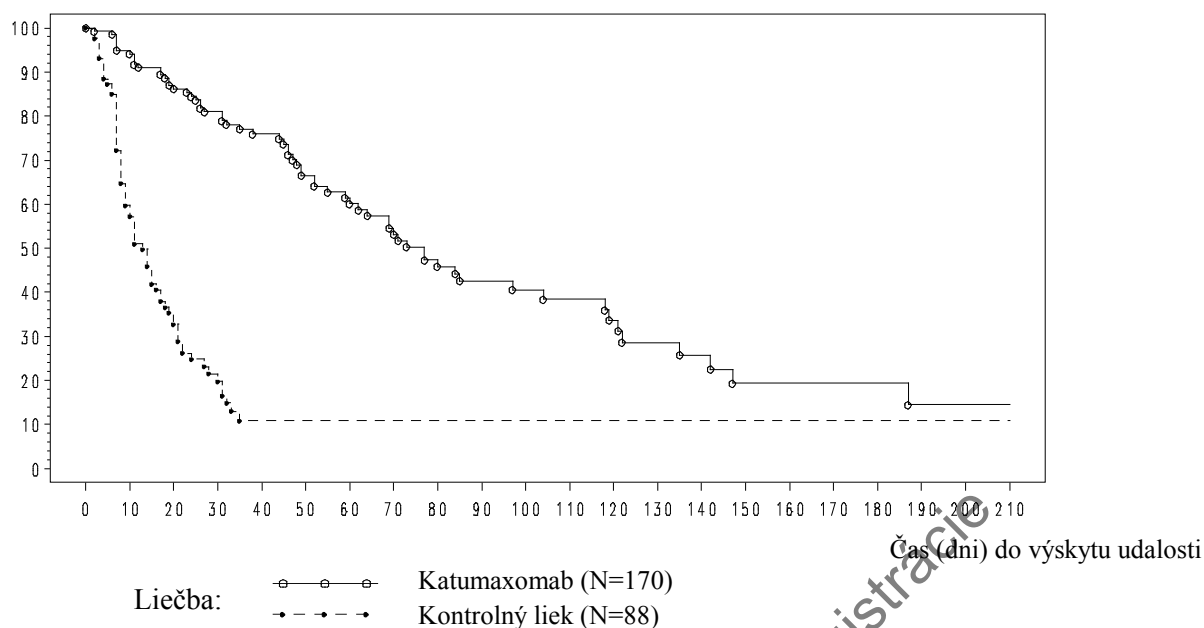
V tejto štúdii bol primárnym koncovým bodom účinnosti čas prežívania bez punkcie, čo je zložený koncový bod, definovaný ako čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu alebo do úmrtia pacienta, podľa toho, čo nastalo skôr. Výsledky pre medián času prežívania bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu vyjadrené ako mediány a miery rizík sú uvedené v tabuľke 3. Odhady času do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu podľa Kaplan-Meierovej metódy sú uvedené na obrázku 1.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti (čas prežívania bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu) štúdie IP-REM-AC-01

Premenná	Paracentéza + katumaxomab (N=170)	Paracentéza (kontrola) (N=88)
Prežívanie bez punkcie		
Medián času prežívania bez punkcie (dni)	44	11
95 % IS pre medián (dni)	[31; 49]	[9; 16]
p-hodnota (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,310	
95 % IS pre HR	[0,228; 0,423]	
Čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu		
Medián času do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu (dni)	77	13
95 % IS pre medián (dni)	[62; 104]	[9; 17]
p-hodnota (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,169	
95 % IS pre HR	[0,114; 0,251]	

Obrázok 1 Odhady času do prvej potreby terapeutickej punkcie ascitu podľa Kaplan-Meierovej metódy v štúdiu IP-REM-AC-01

Odhadovaná pravdepodobnosť, že nebude nutné vykonať punkciu (%)



N: počet pacientov v liečebnej skupine.

Účinnosť liečby paracentézou a katumaxomabom u pacientov s malígnym ascitom spôsobeným EpCAM-pozitívnymi karcinómami bola štatisticky významne vyššia oproti liečbe samotnou paracentézou s ohľadom na čas prežívania bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickej punkcie ascitu.

Po dokončení štúdie boli pacienti ďalej sledovaní až do konca ich života, aby sa vyhodnotil celkový čas prežívania (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Celkový čas prežívania v štúdiu IP-REM-AC-01 vo fáze po skončení štúdie

	Paracentéza + katumaxomab (N=170)	Paracentéza (kontrola) (N=88)
Hazard ratio (HR)	0,798	
95% IS pre HR	[0,606; 1.051]	
Miera prežívania 6 mesiacov	27.5%	17.1%
Miera prežívania 1 rok*	11.4%	2.6%
Medián celkového prežívania (dni)	72	71
95% IS pre medián (dni)	[61; 98]	[54; 89]
p-hodnota (log-rank test)	0,1064	

Celkom 45 z 88 (51 %) pacientov z kontrolného súboru prešlo na aktívnu liečbu katumaxomabom.

IP-CAT-AC-03

Táto potvrdzujúca dvojramenná, randomizovaná otvorená štúdia fázy IIIb u 219 pacientov s epiteliálnym karcinómom so symptomatickými malígnymi ascitami s potrebou terapeutickej punkcie ascitu skúmala liečbu katumaxomabom plus premedikácia 25 mg prednizolónom verus samotný katumaxomab. Katumaxomab bol podávaný v oboch skupinách ako štyri 3-hodinové kontinuálne intraperitoneálne infúzie v dávkach 10, 20, 50 a 150 mikrogramov v deň 0, 3, 7 a 10, v uvedenom poradí. Populácia pacientov bola porovnateľná s kľúčovou štúdiou.

Aby sa vyhodnotil vplyv premedikácie prednizolónom na bezpečnosť a účinnosť, bol skúmaný primárny koncový bod bezpečnosti „zložené skóre bezpečnosti“ a primárny koncový bod účinnosti „prežívanie bez punkcie“.

Zložené skóre bezpečnosti hodnotilo frekvenciu a závažnosť hlavných známych nežiaducich reakcií - pyrexie, nevoľnosti, vracania a bolesti brucha - v oboch liečebných skupinách. Podanie prednizolónu ako premedikácie nevedlo k zníženiu výskytu týchto nežiaducich reakcií.

Primárny koncový bod účinnosti - čas prežívania bez punkcie - bol zloženým koncovým bodom, definovaným ako čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu alebo do úmrtia pacienta, podľa toho, čo nastalo skôr (rovnaký ako v kľúčovej štúdii).

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti (prežívanie bez punkcie a čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu) štúdie IP-CAT-AC-03

Premenná	Katumaxomab + prednizolón (N=111)	Katumaxomab (N=108)	Spoločná populácia (N=219)
Prežívanie bez punkcie			
Medián času prežívania bez punkcie (dni)	30	37	35
95 % IS pre medián (dni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-hodnota (log-rank test)	0,402		
Hazard ratio (HR) (katumaxomab verzus katumaxomab + prednizolón)	1,130		
95 % IS pre HR	[0,845; 1,511]		
Čas do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu			
Medián času do prvej potreby terapeutickkej punkcie ascitu (dni)	78	102	97
95 % IS pre medián (dni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-hodnota (log-rank test)	0,599		
Hazard ratio (HR) (katumaxomab verzus katumaxomab + prednizolón)	0,901		
95 % IS pre HR	[0,608; 1,335]		

Ako sekundárny koncový bod účinnosti bol vyhodnotený celkový čas prežívania (tabuľka 6).

Tabuľka 6 Celkový čas prežívania v štúdii IP-CAT-AC-03 vo fáze po skončení štúdie

	Katumaxomab + prednizolón (N=111)	Katumaxomab (N=108)	Spoločná populácia (N=219)
Medián celkového prežívania (dni)	124	86	103
95 % IS pre medián (dni)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-hodnota (log-rank test)	0,186		
Hazard ratio (HR) (katumaxomab verzus katumaxomab + prednizolón)	1,221		
95 % IS pre HR	[0,907 ; 1,645]		

Imunogenicita

Indukcia ľudských protimysacích (potkan a / alebo myš) protilátok (HAMA/HARA) je intrinzičným účinkom myšacích monoklonálnych protilátok. Aktuálne údaje o katumaxomabe získané z kľúčovej štúdie ukazujú, že iba 5,6 % pacientov (7/124 pacientov) bolo HAMA pozitívnych pred 4. infúziou. Jeden mesiac po poslednej infúzii katumaxomabu boli u 94 % pacientov prítomné ľudské protimysacie protilátky (HAMA). Nepozorovali sa žiadne reakcie z precitlivenosti.

U pacientov, u ktorých sa 8 dní po liečbe katumaxomabom vyvinuli HAMA sa v porovnaní s HAMA negatívnymi pacientmi zaznamenalo zlepšenie klinických výsledkov, merané podľa času prežívania bez punkcie, času do ďalšej punkcie a celkového prežívania.

V štúdiu uskutočniteľnosti hodnotiacej druhý cyklus i.p. infúzií s dávkami 10, 20, 50 a 150 mikrogramov katumaxomabu u 8 pacientov s malígnym ascitom spôsobeným karcinómom (IP-CAT-AC-04) bola hodnota ADA detegovateľná pri skríningu vo všetkých dostupných vzorkách ascitu a vzorkách plazmy. Pacienti zostávali počas liečebnej fázy a po skončení štúdie ADA pozitívni. Napriek už existujúcim hodnotám ADA dostali všetci pacienti všetky 4 infúzie katumaxomabu. Medián času prežívania bez punkcie bol 47,5 dňa, medián času do prvej terapeuticko punkcie ascitu 60,0 dňa a medián celkového prežívania 406,5 dňa. Všetci pacienti zaznamenali symptómy súvisiace s mechanizmom účinku katumaxomabu s bezpečnostným profilom, ktorý bol charakterom porovnateľný s prvým cyklom i.p. infúzií. Neboli pozorované žiadne reakcie precitlivosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti katumaxomabu počas a po štyroch intraperitoneálnych infúziách 10, 20, 50 a 150 mikrogramov katumaxomabu sa skúmala u 13 pacientov so symptomatickým malígnym ascitom spôsobeným EpCAM-pozitívnymi karcinómami.

Variabilita medzi pacientmi bola vysoká. Geometrický priemer plazmatických hodnôt C_{max} bol približne 0,5 ng/ml (rozpätie 0 až 2,3) a geometrický priemer plazmatických hodnôt AUC bol približne 1,7 dňa *ng/ml (rozpätie < LLOQ (= *lower limit of quantification* – spodný limit kvantifikácie) po 13,5). Geometrický priemer zdanlivo konečného plazmatického polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) bol približne 2,5 dňa (rozpätie 0,7 až 17).

Katumaxomab bol detekovateľný v tekutine ascitu a v plazme. Koncentrácie sa u väčšiny pacientov zvyšovali s počtom infúzií a aplikovanými dávkami. Po dosiahnutí istého maxima po každej dávke mali koncentrácie v plazme tendenciu klesať.

Osobitné skupiny pacientov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie katumaxomabu nevyvolalo u zvieracích modelov žiadne príznaky abnormálnej alebo s liekom súvisiacej akútnej toxicity ani príznaky lokálnej intolerancie v mieste podania injekcie alebo infúzie. Avšak vzhľadom na vysokú druhovú špecifickosť katumaxomabu majú tieto pozorovania len obmedzenú výpovednú hodnotu.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenicity, reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrát sodný
Monohydrát kyseliny citrónovej
Polysorbát 80
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po nariadení

Prípravený infúzny roztok je fyzikálne a chemicky stabilný po dobu 48 hodín, ak sa skladuje pri teplote 2°C až 8°C, a po dobu 24 hodín, ak sa skladuje pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Z mikrobiologického hľadiska by sa mal liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu skladovania pripraveného roztoku a za podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C, pokiaľ sa nariadenie neuskutočnilo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml infúzneho koncentráту v naplnenej injekčnej striekačke (sklenenej, typ I, silikonizovanej, s piestovou zátkou (brómbutylový kaučuk) a systémom luer lock (silikonizovaný polypropylén a polykarbonát) s viečkom (styrénbutadiénový kaučuk) s kanylou; veľkosť balenia: 1.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Likvidácia

Žiadne zvláštne požiadavky.

Potrebný materiál a výbava

Na riedenie a podávanie Removabu musíte použiť nasledujúce komponenty, pretože Removab je kompatibilný iba s týmito komponentmi:

- 50 ml polypropylénové injekčné striekačky
- polyetylénové perfúzne hadičky s vnútorným priemerom 1 mm a dĺžkou 150 cm
- polykarbonátové infúzne ventily / spojky Y
- katétre z polyuretánu a polyuretánu potiahnutého silikónom

Okrem toho sú potrebné nasledujúce položky:

- injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)
- precízna perfúzna pumpa

Pokyny na riedenie pred podaním

Removab musí pripraviť zdravotnícky pracovník použitím vhodnej aseptickkej techniky. Vonkajší povrch naplnenej injekčnej striekačky nie je sterilný.

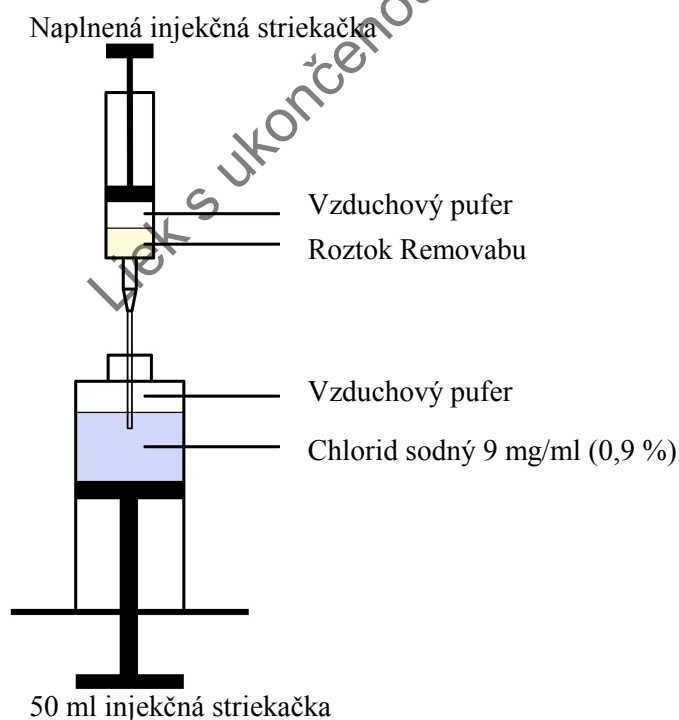
- Na základe dávky natiahnite primerané množstvo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) pomocou 50 ml injekčnej striekačky (tabuľka 7).
- Do 50 ml injekčnej striekačky natiahnite aspoň 3 ml dodatočného vzduchového pufu.
- Odstráňte viečko z ústia naplnenej injekčnej striekačky s Removabom; ústie pritom držte smerom nahor.
- Priloženú kanylu pripojte k naplnenej injekčnej striekačke s Removabom. Pre každú injekčnú striekačku sa používa nová kanyla.
- Vložte kanylu naplnenej injekčnej striekačky cez otvor 50 ml injekčnej striekačky tak, aby kanyla bola ponorená v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (obrázok 2).
- Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky (koncentrát Removabu plus vzduchový pufér) vstreknite priamo do injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

- Piest SA NESMIE ťahať späť na prepláchnutie naplnenej injekčnej striekačky, aby nedošlo ku kontaminácii a aby sa zabezpečilo dodanie správneho objemu.
- 50 ml injekčnú striekačku uzavrite viečkom a mierne ňou potraste, aby sa roztok premiešal. Z 50 ml injekčnej striekačky odstráňte všetky prípadné vzduchové bubliny.
- Odlepitelná nálepka, ktorá je umiestnená na vnútornej strane lepenkovej krabice Removabu s nápisom „Zriedený Removab. Len pre intraperitoneálne použitie“, sa musí prilepiť na 50 ml injekčnú striekačku s obsahom zriedeného roztoku Removabu pre intraperitoneálnu infúziu. To je bezpečnostné opatrenie, ktorým sa zabezpečuje, aby bol Removab infundovaný iba intraperitoneálnou cestou podania.
- 50 ml injekčnú striekačku vložte do infúznej pumpy.

Tabuľka 7 Príprava roztoku Removabu na intraperitoneálnu infúziu

Počet infúzií / dávka	Počet naplnených injekčných striekačiek Removabu		Celkový objem infúzneho koncentráту Removabu	Injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	Finálny objem na podanie
	10-mikrogramová naplnená injekčná striekačka	50-mikrogramová naplnená injekčná striekačka			
1. infúzia 10 mikrogramov	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infúzia 20 mikrogramov	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infúzia 50 mikrogramov		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infúzia 150 mikrogramov		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Obrázok 2 Zobrazenie prenosu Removabu z naplnenej injekčnej striekačky do 50 ml injekčnej striekačky



Spôsob podávania

Katéter pre intraperitoneálne podanie musí s pomocou ultrazvukového navádzania umiestniť lekár, ktorý má skúsenosti s aplikáciou postupov intraperitoneálneho podávania. Katéter sa používa na

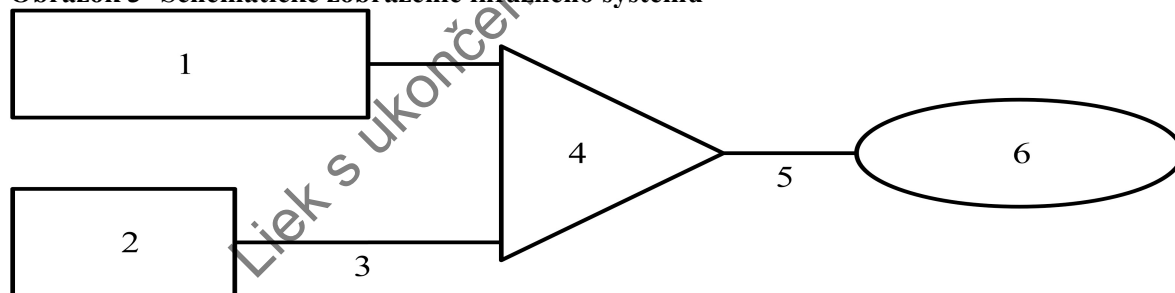
odčerpávanie ascitu a na infúziu zriedeného Removabu a injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Odporúča sa ponechať katéter v abdominálnej dutine po celé obdobie liečby. Môže sa odstrániť deň po poslednej infúzii.

Pred každým podaním Removabu sa musí tekutina ascitu odčerpať až po zastavenie spontánneho prietoku alebo úľavu od príznakov (pozri časť 4.4). Následne sa musí pred každým podaním Removabu infúzne podať 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do brušnej dutiny, aby sa podporila distribúcia protilátky.

Removab sa musí podávať vo forme intraperitoneálnej infúzie po dobu najmenej 3 hodín pomocou systému púmp zabezpečujúcich konštantnú infúziu, ako je to opísané nižšie:

- 50 ml injekčná striekačka obsahujúca zriedený infúzny roztok Removabu sa vloží do precíznej pumpy.
- Pripojený perfúzny systém infúzných hadičiek precíznej pumpy sa predplní nariadeným infúznym roztokom Removabu. Použité perfúzne hadičky musia mať vnútorný priemer 1 mm a dĺžku 150 cm.
- Perfúzna hadička sa pripojí k spojke Y.
- Súbežne s každou aplikáciou Removabu podávajte infúzne 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) cez infúzny ventil / spojku Y do perfúzneho vedenia katétra.
- Rýchlosť pumpy prispôbte objemu, ktorý sa má podať, a plánovanej infúznej dobe.
- Keď bude 50ml injekčná striekačka obsahujúca zriedený infúzny roztok Removabu prázdna, do konca plánovaného času infúzie bude nahradená 50ml injekčnou striekačkou obsahujúcou 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa vymyl mŕtvy objem v perfúznom vedení (približne 2 ml), za nezmenených podmienok. Zvyšný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) môže byť zlikvidovaný.
- Katéter nechajte zatvorený až do nasledujúcej infúzie.
- Deň po poslednej infúzii odstráňte drenážnu všetku tekutinu ascitu až do zastavenia spontánneho prietoku. Následne sa môže katéter odstrániť.

Obrázok 3 Schematické zobrazenie infúzneho systému



- 1 250 ml Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %)**
- 2 Roztok Removabu na i. p. infúziu**
- 3 Perfúzna hadička (vnútorný priemer 1 mm, dĺžka 150 cm)**
- 4 Infúzny ventil**
- 5 Perfúzne vedenie**
- 6 Katéter**

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/09/512/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. apríla 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa: Removab 10 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Removab 10 mikrogramov infúzny koncentrát
katumaxomab

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mikrogramov katumaxomabu v 0,1 ml roztoku,čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.
1 naplnená injekčná striekačka.
1 sterilná kanyla

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY), PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA(ČÍSLA)

EU/1/09/512/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister: Removab 10 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Removab 10 mikrogramov infúzny koncentrát
katumaxomab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neovii Biotech GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1 naplnená injekčná striekačka.

Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

Naplnená injekčná striekačka: Removab 10 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Removab 10 mikrogramov infúzny koncentrát
katumaxomab
Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,1 ml

6. INÉ

Neovii Biotech GmbH

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa: Removab 50 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Removab 50 mikrogramov infúzny koncentrát
katumaxomab

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mikrogramov katumaxomabu v 0,5 ml roztoku,čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.
1 naplnená injekčná striekačka.
1 sterilná kanyla

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY), PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA(ČÍSLA)

EU/1/09/512/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister: Removab 50 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU

Removab 50 mikrogramov infúzny koncentrát
katumaxomab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Neovii Biotech GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

1 naplnená injekčná striekačka.

Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

Naplnená injekčná striekačka: Removab 50 mikrogramov

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Removab 50 mikrogramov infúzny koncentrát
katumaxomab
Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,5 ml

6. INÉ

Neovii Biotech GmbH

**UPOZORNENIE NA ODLEPITEĽNEJ NÁLEPKU, KTORÁ SA MUSÍ PRILEPIŤ NA 50ml
INJEKČNÚ STRIEKAČKU S OBSAHOM ZRIEDENÉHO INFÚZNEHO ROZTOKU
REMOVABU**

(Súčasť vonkajšej lepenkovej krabice)

Zriedený Removab.

Len pre intraperitoneálne použitie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Removab 10 mikrogramov infúzny koncentrát katumaxomab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Removab a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Removab
3. Ako používať Removab
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Removab
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Removab a na čo sa používa

Removab obsahuje liečivo katumaxomab, čo je monoklonálna protilátka. Rozpozná proteín na povrchu rakovinových buniek a priláka imunitné bunky, aby ich zničili.

Removab sa používa na liečenie malígneho ascitu, ak nie je k dispozícii žiadna štandardná liečba alebo ak sa už nedá vykonať. Malígny ascites je nahromadenie tekutiny v brušnom priestore (v peritoneálnej dutine) spôsobené niektorými typmi rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Removab

Nepoužívajte Removab

- ak ste alergický na katumaxomab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na myšacie proteíny (z potkana a / alebo myši).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Removab. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak máte nasledujúce ťažkosti:

- neodvedená tekutina v brušnej dutine,
- studené ruky a nohy, závrat, ťažkosti s močením, srdce vám bije rýchlejšie a únava (príznaky zníženého objemu krvi),
- priberanie na váhe, slabosť, namáhavé dýchanie a zadržiavanie tekutín v tele (príznaky nízkej hladiny bielkovín v krvi),
- závrat a mdloba (príznaky zníženého tlaku krvi),
- problémy so srdcom a krvným obehom,
- problémy s obličkami alebo pečeňou,
- infekcia.

Pred začatím používania Removabu vám lekár skontroluje:

- index telesnej hmotnosti (BMI), ktorý závisí od vašej výšky a hmotnosti,
- Karnofského index, čo je miera vášho celkového výkonnostného stavu.

Pred použitím tohto lieku musíte mať BMI vyšší ako 17 (po drenáži tekutiny ascitu) a Karnofského index vyšší ako 60.

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou a bolesť brucha sú veľmi časté (pozri časť 4). Podajú vám ďalšie lieky na potlačenie horúčky, bolesti alebo zápalu spôsobených Removabom (pozri časť 3).

Deti a dospievajúci

Removab nesmú používať deti ani dospievajúci mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Removab

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, nesmiete používať Removab, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás počas podávania lieku alebo po jeho skončení dostavia vedľajšie účinky ako závrat a zimnica, neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje, až kým neustúpia.

3. Ako používať Removab

Removab budete dostávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. Po infúzii Removabu vás budú pozorovať podľa rozhodnutia vášho lekára.

Pred začatím liečby a počas nej vám podajú ďalšie lieky na potlačenie horúčky, bolesti alebo zápalu spôsobených Removabom.

Removab sa podáva ako 4 intraperitoneálne infúzie so zvyšujúcou dávkou (10, 20, 50 a 150 mikrogramov), medzi ktorými je prestávka trvajúca najmenej 2 kalendárne dni bez infúzie (infúziu dostanete napríklad v dňoch 0, 3, 7, 10). Infúzia sa musí podávať kontinuálne po dobu aspoň 3 hodín. Celková doba liečby nemá prekročiť 20 dní.

Do brušnej dutiny vám umiestnia katéter (intraperitoneálne) na celé obdobie liečby až do dňa poslednej infúzie.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Najčastejšími závažnými vedľajšími účinkami Removabu sú vedľajšie účinky súvisiace s infúziou a vedľajšie účinky súvisiace s gastrointestinálnym systémom (žalúdok a črevá).

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou

Počas podávania infúzie a po skončení infúzie Removabu zaznamená pravdepodobne viac ako 1 z 10 pacientov (veľmi často) vedľajšie účinky súvisiace s infúziou. Najčastejšie vedľajšie účinky súvisiace s infúziou, ktoré sú väčšinou mierne až stredne závažné, sú horúčka, zimnica, nevoľnosť a vracanie.

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte čo najskôr svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie rýchlosti podávania infúzie Removabu alebo podanie ďalšej liečby na zníženie týchto príznakov.

Až u 4 zo 100 pacientov sa môže vyvinúť súbor príznakov vrátane veľmi rýchleho srdcového tepu, horúčky a dýchavičnosti. Tieto príznaky sa vyskytnú väčšinou do 24 hodín po podaní infúzie Removabu a môžu ohroziť aj život, dajú sa však ľahko liečiť prídavnou liečbou.

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte okamžite svojho lekára, pretože tieto nežiaduce účinky vyžadujú okamžitú pozornosť a liečbu.

Nežiaduce účinky súvisiace s gastrointestinálnym systémom

Gastrointestinálne reakcie, ako sú bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka, sa vyskytujú u viac ako 1 z 10 pacientov (veľmi často), sú však väčšinou mierne až stredne závažné a dobre reagujú na dodatočnú liečbu.

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte čo najskôr svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie rýchlosti podávania infúzie Removabu alebo podanie ďalšej liečby na zníženie týchto príznakov.

Iné závažné vedľajšie účinky

Veľmi časté závažné vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí):

- únava

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):

- strata chuti do jedla
- dehydratácia
- zníženie počtu červených krviniek (anémia)
- znížené hladiny vápnika a sodíka v krvi
- veľmi rýchly srdcový tep
- vysoký alebo nízky krvný tlak
- bolesť brucha sprevádzaná ťažkosťami pri vylučovaní alebo upchatím stolice, zápcha
- namáhavé dýchanie
- nahromadenie tekutiny okolo pľúc, čo spôsobuje bolesť v hrudníku a dýchavičnosť
- zápal žľčovodov
- sčervenanie kože, vyrážka
- veľmi rýchly srdcový tep, horúčka, namáhavé dýchanie, pocit únavy alebo závratu
- súbor reakcií v dôsledku uvoľnenia mediátorov zápalu
- zhoršenie celkového zdravotného stavu, celkový pocit nevoľnosti a slabosti
- zadržiavanie tekutín
- precitlivosť

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí):

- tvorba hrčíc pod kožou a na zadnej strane nôh, ktoré sa môžu premeniť na otvorené rany a zanechať jazvy
- zápal alebo bolesť alebo pálenie a pichanie v oblasti okolo katétra
- zníženie počtu krvných doštičiek, problémy zrážania krvi
- krvácanie v žalúdku alebo čreve prejavujúce sa vracaním krvi alebo vylučovaním červeno alebo čierne sfarbenej stolice
- kožná reakcia, závažná alergická kožná reakcia (dermatitída)
- kŕče
- pľúcne ťažkosti vrátane krvných zrazenín v pľúcach
- nízke hladiny kyslíka v krvi
- závažné problémy s obličkami
- extravazácia (mimovoľné unikanie podávaného lieku z intraperitoneálneho katérového systému do okolitého tkaniva)

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte čo najskôr svojho lekára. Niektoré z týchto nežiaducich účinkov môžu vyžadovať lekárske ošetrovanie.

Iné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):

- bolesť
- zníženie alebo zvýšenie počtu bielych krviniek
- znížené hladiny draslíka v krvi
- znížené hladiny bielkovín v krvi
- zvýšenie bilirubínu v krvi
- pocit krútenia hlavy
- nechutenstvo, žalúdočné ťažkosti, pálenie záhy, pocit nadúvania, plynatosť, sucho v ústach
- príznaky podobné chrípke
- závrat alebo bolesť hlavy
- bolesť v hrudníku
- zvýšené potenie
- infekcie
- zvýšené hladiny bielkovín v moči
- bolesť chrbta, bolestivé svaly a kĺby
- pocit úzkosti a problémy so spánkom
- svrbivá vyrážka alebo žihľavka
- sčervenanie kože v mieste zavedenia katétra
- sčervenanie
- kašeľ

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Removab

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pripravený infúzny roztok sa musí ihneď použiť.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Removab obsahuje

- Liečivo je katumaxomab (10 mikrogramov v 0,1 ml, čo zodpovedá 0,1 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Removab a obsah balenia

Removab je dodávaný ako číry a bezfarebný infúzny koncentrát v naplnenej injekčnej striekačke s kanylou. Veľkosť balenia je 1.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Informácie o riedení a podávaní Removabu nájdete v časti 6.6 v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) dodaných v každom balení Removabu 10 mikrogramov resp. Removabu 50 mikrogramov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Removab 50 mikrogramov infúzny koncentrát katumaxomab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Removab a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Removab
3. Ako používať Removab
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Removab
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Removab a na čo sa používa

Removab obsahuje liečivo katumaxomab, čo je monoklonálna protilátka. Rozpozná proteín na povrchu rakovinových buniek a priláka imunitné bunky, aby ich zničili.

Removab sa používa na liečenie malígneho ascitu, ak nie je k dispozícii žiadna štandardná liečba alebo ak sa už nedá vykonať. Malígny ascites je nahromadenie tekutiny v brušnom priestore (v peritoneálnej dutine) spôsobené niektorými typmi rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Removab

Nepoužívajte Removab

- ak ste alergický na katumaxomab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na myšacie proteíny (z potkana a / alebo myši).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Removab. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak máte nasledujúce ťažkosti:

- neodvedená tekutina v brušnej dutine,
- studené ruky a nohy, závrat, ťažkosti s močením, srdce vám bije rýchlejšie a únava (príznaky zníženého objemu krvi),
- priberanie na váhe, slabosť, namáhavé dýchanie a zadržiavanie tekutín v tele (príznaky nízkej hladiny bielkovín v krvi),
- závrat a mdloba (príznaky zníženého tlaku krvi),
- problémy so srdcom a krvným obehom,
- problémy s obličkami alebo pečeňou,
- infekcia.

Pred začatím používania Removabu vám lekár skontroluje:

- index telesnej hmotnosti (BMI), ktorý závisí od vašej výšky a hmotnosti,
- Karnofského index, čo je miera vášho celkového výkonnostného stavu.

Pred použitím tohto lieku musíte mať BMI vyšší ako 17 (po drenáži tekutiny ascitu) a Karnofského index vyšší ako 60.

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou a bolesť brucha sú veľmi časté (pozri časť 4). Podajú vám ďalšie lieky na potlačenie horúčky, bolesti alebo zápalu spôsobených Removabom (pozri časť 3).

Deti a dospelí

Removab nesmú používať deti ani dospelí mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Removab

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, nesmiete používať Removab, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás počas podávania lieku alebo po jeho skončení dostavia vedľajšie účinky ako závrat a zvracanie, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, až kým neustúpia.

3. Ako používať Removab

Removab budete dostávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. Po infúzii Removabu vás budú pozorovať podľa rozhodnutia vášho lekára.

Pred začatím liečby a počas nej vám podajú ďalšie lieky na potlačenie horúčky, bolesti alebo zápalu spôsobených Removabom.

Removab sa podáva ako 4 intraperitoneálne infúzie so zvyšujúcou dávkou (10, 20, 50 a 150 mikrogramov), medzi ktorými je prestávka trvajúca najmenej 2 kalendárne dni bez infúzie (infúziu dostanete napríklad v dňoch 0, 3, 7, 10). Infúzia sa musí podávať kontinuálne po dobu aspoň 3 hodín. Celková doba liečby nemá prekročiť 20 dní.

Do brušnej dutiny vám umiestnia katéter (intraperitoneálne) na celé obdobie liečby až do dňa poslednej infúzie.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Najčastejšími závažnými vedľajšími účinkami Removabu sú vedľajšie účinky súvisiace s infúziou a vedľajšie účinky súvisiace s gastrointestinálnym systémom (žalúdok a črevá).

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou

Počas podávania infúzie a po skončení infúzie Removabu zaznamená pravdepodobne viac ako 1 z 10 pacientov (veľmi často) vedľajšie účinky súvisiace s infúziou. Najčastejšie vedľajšie účinky súvisiace s infúziou, ktoré sú väčšinou mierne až stredne závažné, sú horúčka, zvracanie, nevoľnosť a vracanie.

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte čo najskôr svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie rýchlosti podávania infúzie Removabu alebo podanie ďalšej liečby na zníženie týchto príznakov.

Až u 4 zo 100 pacientov sa môže vyvinúť súbor príznakov vrátane veľmi rýchleho srdcového tepu, horúčky a dýchavičnosti. Tieto príznaky sa vyskytnú väčšinou do 24 hodín po podaní infúzie Removabu a môžu ohroziť aj život, dajú sa však ľahko liečiť prídavnou liečbou.

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte okamžite svojho lekára, pretože tieto nežiaduce účinky vyžadujú okamžitú pozornosť a liečbu.

Nežiaduce účinky súvisiace s gastrointestinálnym systémom

Gastrointestinálne reakcie, ako sú bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie a hnačka, sa vyskytujú u viac ako 1 z 10 pacientov (veľmi často), sú však väčšinou mierne až stredne závažné a dobre reagujú na dodatočnú liečbu.

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte čo najskôr svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie rýchlosti podávania infúzie Removabu alebo podanie ďalšej liečby na zníženie týchto príznakov.

Iné závažné vedľajšie účinky

Veľmi časté závažné vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí):

- únava

Časté závažné vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):

- strata chuti do jedla
- dehydratácia
- zníženie počtu červených krviniek (anémia)
- znížené hladiny vápnika a sodíka v krvi
- veľmi rýchly srdcový tep
- vysoký alebo nízky krvný tlak
- bolesť brucha sprevádzaná ťažkosťami pri vylučovaní alebo upchatím stolice, zápcha
- namáhavé dýchanie
- nahromadenie tekutiny okolo pľúc, čo spôsobuje bolesť v hrudníku a dýchavičnosť
- zápal žlčových
- sčervenanie kože, vyrážka
- veľmi rýchly srdcový tep, horúčka, namáhavé dýchanie, pocit únavy alebo závratu
- súbor reakcií v dôsledku uvoľnenia mediátorov zápalu
- zhoršenie celkového zdravotného stavu, celkový pocit nevoľnosti a slabosti
- zadržiavanie tekutín
- precitlivosť

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí):

- tvorba hrčíc pod kožou a na zadnej strane nôh, ktoré sa môžu premeniť na otvorené rany a zanechať jazvy
- zápal alebo bolesť alebo pálenie a pichanie v oblasti okolo katétra
- zníženie počtu krvných doštičiek, problémy zrážania krvi
- krvácanie v žalúdku alebo čreve prejavujúce sa vracaním krvi alebo vylučovaním červeno alebo čierno sfarbenej stolice
- kožná reakcia, závažná alergická kožná reakcia (dermatitída)
- kŕče
- pľúcne ťažkosti vrátane krvných zrazenín v pľúcach
- nízke hladiny kyslíka v krvi
- závažné problémy s obličkami
- extravazácia (mimovoľné unikanie podávaného lieku z intraperitoneálneho katérového systému do okolitého tkaniva)

Ak sa tieto príznaky vyskytnú , informujte čo najskôr svojho lekára. Niektoré z týchto nežiaducich účinkov môžu vyžadovať lekárske ošetrovanie.

Iné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí):

- bolesť
- zníženie alebo zvýšenie počtu bielych krviniek
- znížené hladiny draslíka v krvi
- znížené hladiny bielkovín v krvi
- zvýšenie bilirubínu v krvi
- pocit krútenia hlavy
- nechutenstvo, žalúdočné ťažkosti, pálenie záhy, pocit nadúvania, plynatosť, sucho v ústach
- príznaky podobné chrípke
- závrat alebo bolesť hlavy
- bolesť v hrudníku
- zvýšené potenie
- infekcie
- zvýšené hladiny bielkovín v moči
- bolesť chrbta, bolestivé svaly a kĺby
- pocit úzkosti a problémy so spánkom
- svrbivá vyrážka alebo žihľavka
- sčervenanie kože v mieste zavedenia katétra
- sčervenanie
- kašeľ

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Removab

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pripravený infúzny roztok sa musí ihneď použiť.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Removab obsahuje

- Liečivo je katumaxomab (50 mikrogramov v 0,5 ml, čo zodpovedá 0,1 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Removab a obsah balenia

Removab je dodávaný ako číry a bezfarebný infúzny koncentrát v naplnenej injekčnej striekačke s kanylou. Veľkosť balenia je 1.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Informácie o riedení a podávaní Removabu nájdete v časti 6.6 v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) dodaných v každom balení Removabu 10 mikrogramov resp. Removabu 50 mikrogramov.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA IV

DÔVODY PRE JEDNO ĎALŠIE PREDĹZENIE REGISTRÁCIE

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

- **Dôvody pre jedno ďalšie predĺženie registrácie**

Na základe údajov, ktoré sa získali od udelenia prvého povolenia na uvedenie na trh, považuje výbor CHMP vyváženosť prínosu a rizika Removabu stále za pozitívny, ale domnieva sa, že jeho bezpečnostný profil treba pozorne sledovať z nasledujúcich dôvodov:

- Nejasnosti v poznatkoch o zriedkavých nežiaducich účinkoch, pretože z dôvodu nízkeho počtu pacientov liečených Removabom je databáza bezpečnosti stále veľmi limitovaná.

Preto na základe bezpečnostného profilu Removabu, pre ktorý sa vyžaduje predkladanie každoročných periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti, výbor CHMP usúdil, že držiteľ rozhodnutia o registrácii má podať jednu ďalšiu žiadosť o predĺženie registrácie po 5 rokoch.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie