

BILAGA 1
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Removab 10 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 10 mikrogram katumaxomab* i 0,1 ml lösning, motsvarande 0,1 mg/ml.

*rått-mus hybrid IgG2 monoklonal antikropp producerad i en rått--mus hybrid-hybridom cellinje

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Removab är indicerat för intraperitoneal behandling av malign ascites hos vuxna med EpCAM-positiva karcinom när standardbehandling saknas eller inte längre är möjlig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Removab måste administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av användning av anti-neoplastiska läkemedel.

Dosering

Före den intraperitoneala infusionen rekommenderas premedicinering med analgetika/antipyretika/icke-steroidala antiflogistika (se avsnitt 4.4).

Doseringsschemat för Removab består av följande fyra intraperitoneala infusioner:

Första dosen	10 mikrogram dag 0
Andra dosen	20 mikrogram dag 3
Tredje dosen	50 mikrogram dag 7
Fjärden dosen	150 mikrogram dag 10

Removab måste administreras som en intraperitoneal infusion med en konstant hastighet under en infusionstid på minst 3 timmar. I kliniska studier har infusionstider på 3 timmar och 6 timmar undersökts. För den första av de fyra doserna kan en infusionstid på 6 timmar övervägas beroende på patientens hälsotillstånd.

Det måste gå minst två infusionsfria kalenderdagar mellan infusionsdagarna. Intervallet mellan infusionerna kan förlängas vid relevanta biverkningar. Den totala behandlingsperioden ska inte överstiga 20 dagar.

Övervakning

Adekvat övervakning av patienten efter avslutad infusion av Removab rekommenderas. I nyckelstudien övervakades patienterna i 24 timmar efter varje infusion.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion vars svårighetsgrad är värre än måttlig och/eller med metastaser i mer än 70 % av levern och/eller trombos/obstruktion i portvenen har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab ska bara övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion vars svårighetsgrad är värre än lätt har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab ska bara övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Removab för en pediatrik population för den godkända indikationen.

Administreringssätt

Removab får **bara** administreras som en **intraperitoneal infusion**.

Removab **får inte** administreras som en intraperitoneal bolus eller med något annat administreringssätt.

Information om det perfusionssystem som ska användas finns i avsnitt 4.4.

Försiktighetsåtgärder före administrering av läkemedlet

Före administrering av Removab ska koncentratet till infusionsvätska, lösning, spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den spädda Removab-lösningen ska därefter administreras intraperitonealt som en infusion med en konstant hastighet genom att använda ett adekvat pumpsystem.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot murina (rått och/eller mus) proteiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Removab **får inte** administreras som en bolus eller på något annat sätt än intraperitonealt.

Symtom relaterade till cytokinfrisättning

Eftersom frisättning av proinflammatoriska och cytotoxiska cytokiner initieras då katumaxomab binder till immunceller och tumörceller, har kliniska symtom relaterade till cytokinfrisättning, t.ex. feber, illamående, kräkningar och frossa mycket ofta rapporterats under och efter administrering av Removab (se avsnitt 4.8). Dyspné och hypo-/hypertension observeras ofta. I de kliniska studierna med patienter med malign ascites administrerades 1 000 mg paracetamol intravenöst rutinmässigt före infusionen av Removab för kontroll av smärta och pyrexia. Trots denna premedicinering upplevde patienterna ovan angivna biverkningar med en intensitet som motsvarar upp till grad 3, enligt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) från US National Cancer Institute, version 3.0. Annan eller ytterligare standardiserad premedicinering med analgetika/antipyretiska/icke-steroidala antiflogistika rekommenderas.

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), som också kan förekomma i vanliga fall på grund av verkningsmekanismen för katumaxomab, utvecklas i allmänhet inom 24 timmar efter infusion av Removab, med symtom som feber, takykardi, takypné och leukocytos (se avsnitt 4.8).

Standardbehandling eller premedicinering, t.ex. analgetika/antipyretika/icke-steroidala antiflogistika är lämplig för att begränsa risken.

Buksmärta

Buksmärta rapporterades ofta som en biverkning. Den övergående smärtan anses delvis vara en följd av intraperitoneal administrering.

Funktionsstatus (performance status) och BMI

En fullgod funktionsstatus uttryckt som kroppsmasseindex (BMI) > 17 (ska bedömas efter dränage av ascitesvätska) och Karnofsky index > 60 krävs före behandling med Removab.

Akuta infektioner

Vid förekomst av faktorer som påverkar immunsystemet, framförallt akuta infektioner, rekommenderas inte administrering av Removab.

Ascitesdränage

Lämplig medicinsk behandling av ascitesdränet är en förutsättning för behandling med Removab för att säkerställa stabila cirkulatoriska funktioner och njurfunktioner. Detta måste åtminstone omfatta dränage av ascitesvätska tills det spontana flödet upphör eller symtomen lindras, och, om lämpligt, stödbehandling med kristalloider och/eller kolloider.

Patienter med hemodynamisk svikt, ödem eller hypoproteinemi

Blodvolym, blodprotein, blodtryck, puls och njurfunktion bör bedömas före varje infusion av Removab. **Tillstånd som hypovolemi, hypoproteinemi, hypotension, cirkulatorisk dekomensation och akut nedsatt njurfunktion måste vara behandlade före varje infusion av Removab.**

Nedsatt leverfunktion eller trombos/obstruktion i portvenen

Patienter med nedsatt leverfunktion vars svårighetsgrad är värre än måttlig och/eller med metastaser i mer än 70 % av levern och/eller trombos/obstruktion i portvenen har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab ska endast övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion vars svårighetsgrad är värre än lätt har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab bör bara övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av katumaxomab i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Removab rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om katumaxomab/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Removab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det saknas data om effekten av katumaxomab på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Removab har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever infusionsrelaterade symtom bör rådats att inte köra bil och använda maskiner förrän symtomen avtar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar har hämtats från en integrerad säkerhetsanalys som omfattar 12 kliniska studier. 728 patienter fick katumaxobab intraperitonealt, 293 patienter som en 6-timmarsinfusion och 435 patienter som en 3-timmarsinfusion.

Den totala säkerhetsprofilen för Removab kännetecknas av symtom relaterade till cytokinfrisättning och gastrointestinala reaktioner.

SIRS en potentiellt livshotande kombination av takykardi, feber och/eller dyspné kan utvecklas inom 24 timmar efter en infusion av katumaxomab och försvinner med symtomatisk behandling. Övriga reaktioner relaterade till cytokinfrisättning, t.ex. feber, frossa, illamående och kräkningar är mycket vanliga rapporterade reaktioner med en CTCAE-intensitet av grad 1 och 2 (US National Cancer Institute, version 4.0). Dessa symtom speglar verkningsmekanismen hos katumaxomab och är i allmänhet helt reversibla.

Gastrointestinala reaktioner som buksmärta, illamående, kräkningar och diarré är mycket vanliga och förekommer oftast med CTCAE av grad 1 eller 2, men har också observerats med högre grad och svarar på adekvat symtomatisk behandling.

Säkerhetsprofilen för katumaxomab med en infusionstid på 3 timmar respektive 6 timmar är i allmänhet jämförbara med avseende på beskaffenhet, frekvens och svårighetsgrad. En ökad frekvens av vissa biverkningar omfattande frossa och hypotoni (grad 1/2), diarré (alla grader) och trötthet (grad 1/2) sågs i samband med 3 timmars administrering.

Biverkningar i tabellform

I Tabell 1 anges biverkningar efter organsystem. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabell 1 Biverkningar rapporterade av patienter som fått behandling med katumaxomab

Infektioner och infestationer	
<i>Vanliga</i>	Infektion.
<i>Mindre vanliga</i>	Erythema induratum*, instrumentrelaterad infektion*
Blodet och lymfsystemet	
<i>Vanliga</i>	Anemi*, lymfopeni, leukocytos, neutrofil.
<i>Mindre vanliga</i>	Trombocytopeni*, koagulopati*.
Immunsystemet	
<i>Vanliga</i>	Cytokinfrisättningssyndrom*, överkänslighet*.
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	Nedsatt aptit*/anorexi, dehydrering* hypokalemi, hypoalbuminemi*, hyponatremi*, hypokalcemi*, hypoproteinemi.
Psykiska störningar	
<i>Vanliga</i>	Ångest, sömnlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel.
<i>Mindre vanliga</i>	Konvulsion*.
Öron och balansorgan	
<i>Vanliga</i>	Vertigo.

Hjärtat	
<i>Vanliga</i>	Takykardi*, inklusive sinustakykardi.
Blodkärl	
<i>Vanliga</i>	Hypotension*, hypertension*, hudrodnad.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Vanliga</i>	Dyspné*, pleuravätskeutgjutning*, hosta.
<i>Mindre vanliga</i>	Lungemboli*, hypoxi*.
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	Buksmäta*, illamående*, kräkningar*, diarré*.
<i>Vanliga</i>	Förstoppning*, dyspepsi, utspänd buk, subileus*, flatulens, magbesvär, ileus*, gastroesofagal refluxsjukdom, muntorrhet.
<i>Mindre vanliga</i>	Gastrointestinal blödning*, tarmobstruktion*.
Lever och gallvägar	
<i>Vanliga</i>	Kolangit*, hyperbilirubinemi.
Hud och subkutan vävnad	
<i>Vanliga</i>	Utslag*, erytem*, hyperhidros, pruritus
<i>Mindre vanliga</i>	Hudreaktion*, allergisk dermatit.
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
<i>Vanliga</i>	Ryggsmärta, myalgi, artralgi.
Njurar och urinvägar	
<i>Vanliga</i>	Proteinuri
<i>Mindre vanliga</i>	Akut njursvikt*.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga</i>	Pyrexia*, trötthet*, frossa*.
<i>Vanliga</i>	Smärta, asteni*, systemisk inflammatoriskt responssyndrom*, ödem inklusive perifert ödem*, allmän försämring av fysisk hälsa*, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, olustkänsla*, erytem vid kateterstället.
<i>Mindre vanliga</i>	Extravasering*, inflammation vid administreringsstället*.

* rapporterades även som allvarliga biverkningar.

Understruket, se avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande definitioner av CTCAE-kriterier från US National Cancer Institute (version 4.0) gäller: CTCAE grad 1 = lätt, CTCAE grad 2 = måttlig, CTCAE grad 3 = svår, CTCAE grad 4 = livshotande.

Symtom relaterade till cytokinfrisättning med högre intensitet

Hos 5,1 % av patienterna fick feber en CTCAE-intensitet av grad 3 vilket även gällde symtom relaterade till cytokinfrisättning (1,0 %), frossa (0,8 %), illamående (3,4 %), kräkningar (4,4 %), dyspné (1,6 %) och hypo-/hypertension (2,1 %/0,8 %). Dyspné och hypotension med en CTCAE-intensitet av grad 4 rapporterades hos en patient (0,1 %) respektive tre patienter (0,4 %). Symtom på smärta och pyrexia kan lindras eller förhindras med lämplig premedicinering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Hos 3,8 % av patienterna sågs symtom på SIRS inom 24 timmar efter infusion av katumaxomab. Hos tre patienter (0,4 %) observerades en CTCAE-intensitet av grad 4. Dessa reaktioner försvann med symtomatisk behandling.

Buksmäta

Hos 43,7 % av patienterna rapporterades buksmäta som en biverkning, som nådde grad 3 hos 8,2 % av patienterna, men den försvann med symtomatisk behandling.

Leverenzymer

Övergående ökning av leverenzymerna observerades ofta efter administrering av Removab. I allmänhet var förändringarna av laboratorieparametrar inte kliniskt relevanta och de flesta återgick till baseline efter avslutad behandling.

Bara vid kliniskt relevant eller ihållande ökning ska ytterligare diagnostik eller behandling övervägas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Patienter som fick en dos som översteg den rekommenderade dosen katumaxomab upplevde svårare biverkningar (grad 3).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC09

Verkningsmekanism

Katumaxomab är en trifunktionell rått-mus-hybrid monoklonal antikropp som är specifikt riktad mot epitelcellens adhesionsmolekyl (EpCAM) och CD3-antigenen.

EpCAM-antigenen är överuttryckt vid de flesta carcinom (tabell 2). CD3 uttrycks på mogna T-celler som en komponent av T-cellsreceptorn. Ett tredje funktionellt bindningsställe i Fc-regionen hos katumaxomab möjliggör interaktion med accessoriska immunceller via Fc γ -receptorer.

På grund av bindningsegenskaperna hos katumaxomabs kommer tumörceller, T-celler och accessoriska immunceller nära varandra. Därmed induceras en gemensam immunreaktion mot tumörceller som omfattar olika verkningsmekanismer, t.ex. T-cellsaktivering, antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), komplementberoende cytotoxicitet (CDC) och fagocytos. Detta leder till destruktions av tumörceller.

Tabell 2 EpCAM-uttryck i de mest relevanta typer av cancer som orsakar ascites

Typ av cancer	Data från litteraturen		Retrospektiva data från studie IP-CAT-AC-03
	Andel tumörer som uttrycker EpCAM	Andel EpCAM-positiva effusioner	Andel EpCAM-positiva effusioner
Äggstockscancer	90–92 %	79–100 %	98 %
Magcancer	96 %	75–100 %	100 %
Koloncancer	100 %	87–100 %	100 %
Bukspottkörtelcancer	98 %	83–100 %	80 %
Bröstcancer	45*–81 %	71–100 %	86 %
Endometrialcancer	94 %	100 %	100 %

*Lobulär bröstcancer

Farmakodynamisk effekt

Antitumöraktiviteten hos katumaxomab har påvisats *in vitro* och *in vivo*. Effektiv katumaxomab-medierad destruktions av tumörceller *in vitro* observerades för målceller med låg och hög expression av EpCAM-antigenen, oberoende av primär tumörtyper. Antitumöraktiviteten hos katumaxomab har bekräftats *in vivo* med en immunologiskt suppresserad musmodell av ovarialcancer, där tumörutvecklingen hämmades av intraperitoneal behandling med katumaxomab och humana mononukleära celler i perifert blod.

Klinisk effekt

Effekten av katumaxomab påvisades i två kliniska fas III-prövningar. Patienter av icke-kaukasiskt ursprung har inte inkluderats i dessa kliniska studier.

IP-REM-AC-01

En randomiserad, öppen klinisk nyckelstudie i fas II/III med 258 patienter i två grupper. Alla hade symtomatisk malign ascites på grund av EpCAM-positiva karcinom. Av dessa randomiserades 170 till behandling med katumaxomab. I studien jämfördes tappning plus katumaxomab med enbart tappning (kontroll).

Katumaxomab administrerades till patienter där standardbehandling saknades eller inte längre var möjlig och som hade ett Karnofsky index på minst 60. Katumaxomab administrerades som fyra intraperitoneala infusioner med ökade doser om 10, 20, 50 och 150 mikrogram dag 0, 3, 7 respektive 10 (se avsnitt 4.2). I nyckelstudien IP-REM-AC-01 låg 98,1 % av patienterna på sjukhus under en mediantid av 11 dagar.

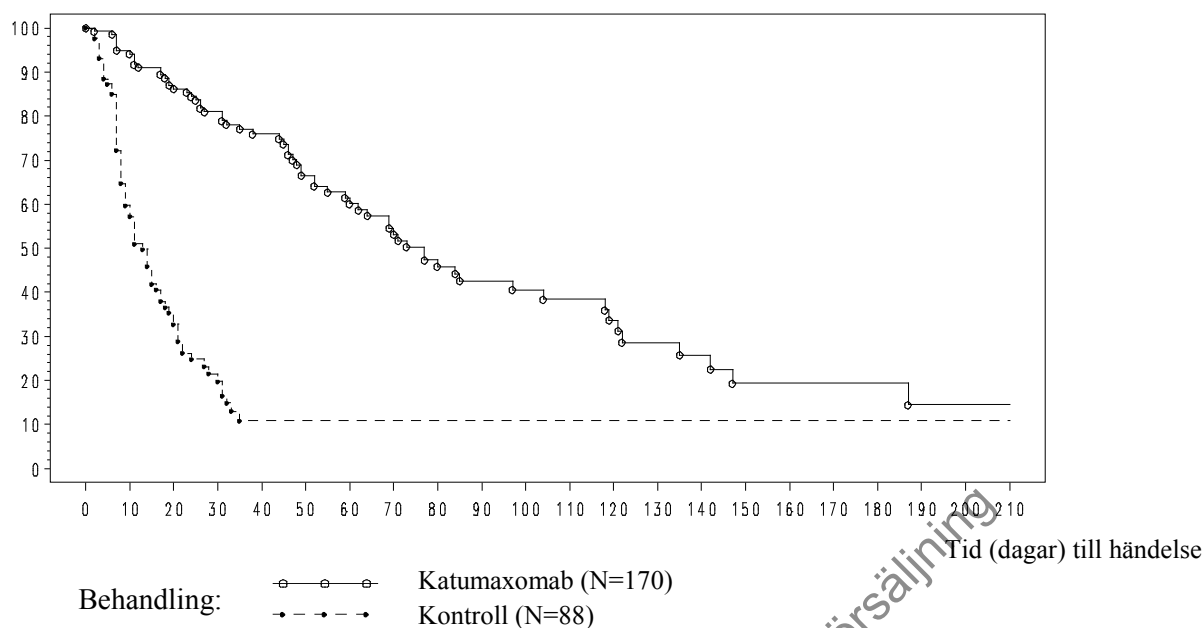
I den här studien var det primära effektmåttet punktionsfri överlevnad, som var ett sammansatt effektmått definierat som tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion eller dödsfall, vilket dera som inträffade först. Resultaten för punktionsfri överlevnad och tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion vad beträffar medianer och riskkvoter visas i Tabell 3. Kaplan-Meier-uppskattningar för tiden till behovet av terapeutisk ascitespunktion visas i Figur 1.

Tabell 3 Effektnyttresultat (punktionsfri överlevnad och tid till första behovet av terapeutisk ascitespunktion) i studie IP-REM-AC-01

Variabel	Tappning + katumaxomab (N=170)	Tappning (kontroll) (N=88)
Punktionsfri överlevnad		
Median för punktionsfri överlevnad (dagar)	44	11
95 % KI för median (dagar)	[31; 49]	[9; 16]
p-värde (log-rank-test)	< 0,0001	
Riskkvot (HR)	0,310	
95 % KI för HR	[0,228; 0,423]	
Tid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion		
Mediantid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion (dagar)	77	13
95 % KI för median (dagar)	[62; 104]	[9; 17]
p-värde (log-rank-test)	< 0,0001	
Riskkvot (HR)	0,169	
95 % KI för HR	[0,114; 0,251]	

Figur 1 Kaplan-Meier-uppskattningar av tiden till första behovet av terapeutisk ascitespunktion i studie IP-REM-AC-01

Uppskattad sannolikhet att vara punktionsfri (%)



N: antal patienter i en behandlingsgrupp

Effekten av behandlingen med tappning och katumaxomab hos patienter med malign ascites på grund av EpCAM-positiva karcinom var statistiskt signifikant bättre än enbart tappning för punktionsfri överlevnad och tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion.

Efter studiens avslut observerades patienterna ytterligare tills de dog för att bedöma total överlevnad (Tabell 4).

Tabell 4 Total överlevnad i IP-REM-AC-01 post-studiefas

	Paracentes + katumaxomab (N=170)	Paracentes (kontroll) (N=88)
Riskkvot	0,798	
95 % KI för riskkvot	[0,606; 1,051]	
6 månaders överlevnadsfrekvens	27,5 %	17,1 %
1-årig överlevnadsfrekvens	11,4 %	2,6 %
Median total överlevnad (dagar)	72	71
95 % KI för median (dagar)	[61; 98]	[54; 89]
p-värde (log-rank-test)	0,1064	

Totalt korsade 45 av 88 (51 %) patienter i kontrollgruppen över till att få aktiv behandling med katumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Denna bekräftande, randomiserade, öppna kliniska studie i fas IIIb med 219 patienter i två grupper med epitelcancer och symtomatisk malign ascites som krävde terapeutisk ascitespunktion jämförde behandling med katumaxomab plus premedicering med 25 mg prednisolon med katumaxomab ensamt. Katumaxomab administrerades som fyra 3-timmars intraperitoneala infusioner med konstant hastighet i doser om 10, 20, 50 och 150 mikrogram dag 0, 3, 7 respektive 10 i båda grupperna. Patientpopulationen var jämförbar med nyckelstudien.

För att bedöma effekten av prednisolon-premedicinering på säkerhet och effekt undersöktes det primära effektmåttet ”sammansatt säkerhetspoäng” och det samtidiga primära effektmåttet ”punktionsfri överlevnad”.

Den sammansatta säkerhetspoängen bedömde frekvens och svårighetsgrad på de viktigaste kända biverkningarna feber, illamående, kräkningar och buksmärta i båda behandlingsgrupperna. Administrering av prednisolon som premedicinering ledde inte till en minskning av dessa biverkningar.

Det primära effektmåttet, punktionsfri överlevnad, var ett sammansatt effektmått definierat som tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion eller dödsfall, vilketdera som inträffade först (identiskt med nyckelstudien).

Tabell 5 Effektnyttresultat (punktionsfri överlevnad och tiden till första behov av en terapeutisk ascitespunktion) i studien IP-CAT-AC-03

Variabel	Katumaxomab + prednisolon (N=111)	Katumaxomab (N=108)	Poolad population (N=219)
Punktionsfri överlevnad			
Median för punktionsfri överlevnad (dagar)	30	37	35
95 % KI för median (dagar)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-värde (log-rank-test)	0,402		
Risikovot (HR) (katumaxomab jämfört med katumaxomab + prednisolon)	1,130		
95 % KI för HR	[0,845; 1,511]		
Tid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion			
Mediantid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion (dagar)	78	102	97
95 % KI för median (dagar)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-värde (log-rank-test)	0,599		
Risikovot (HR) (katumaxomab jämfört med katumaxomab + prednisolon)	0,901		
95 % KI för HR	[0,608; 1,335]		

Ett sekundärt effektmått för total överlevnad (tabell 6) bedömdes.

Tabell 6 Total överlevnad i studie IP-CAT-AC-03 i post-studiefas

Variabel	Katumaxomab + prednisolon (N=111)	katumaxomab (N=108)	Poolad population (N=219)
Median total överlevnad (dagar)	124	86	103
95 % KI för median (dagar)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-värde (log-rank-test)	0,186		
Risikovot (HR) (katumaxomab jämfört med katumaxomab + prednisolon)	1,221		
95 % KI för HR	[0,907 ; 1,645]		

Immunogenicitet

Induktionen av humana anti-murina (råtta och/eller mus) antikroppar (HAMA/HARA) är en inre effekt av murina monoklonala antikroppar. Aktuella data för katumaxomab från nyckelstudien visar att bara 5,6 % av patienterna (7/124 patienter) var HAMA-positiva före den 4:e infusionen. HAMA sågs hos 94 % av patienterna en månad efter den sista infusionen av katumaxomab. Inga överkänslighetsreaktioner observerades.

Patienter som utvecklade HAMA 8 dagar efter behandling med katumaxomab uppvisade en förbättring av kliniska resultat, uppmätt med punktionsfri överlevnad, tid till nästa punktion och total överlevnad, jämfört med HAMA-negativa patienter.

I en genomförbarhetsstudie som utvärderade en andra intraperitoneal infusionscykel bestående av 10, 20, 50 och 150 mikrogram katumaxomab hos 8 patienter med malign ascites på grund av karcinom (IP-CAT-AC-04) upptäcktes ADA i alla tillgängliga ascites- och plasmaprov vid screening. Patienterna var ADA-positiva under behandlingsfas och uppföljning. Trots befintliga ADA-värden fick alla patienter alla 4 katumaxomabinfusioner. Median för punktionsfri överlevnad var 47,5 dagar, mediantid till första terapeutiska punktion 60,0 dagar och median för total överlevnad 406,5 dagar. Alla patienter fick symtom som hade samband med katumaxomabs verkningsmekanism med en säkerhetsprofil jämförbar när det gäller karaktär den första intraperitoneala behandlingscykeln. Inga överkänslighetsreaktioner observerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för katumaxomab under och efter fyra intraperitoneala infusioner om 10, 20, 50 och 150 mikrogram katumaxomab undersöktes hos 13 patienter med symtomatisk malign ascites på grund av EpCAM-positiva karcinom.

Variabiliteten mellan patienterna var stor. Det geometriska medelvärdet för C_{max} i plasma var cirka 0,5 ng/ml (intervall 0 till 2,3). Det geometriska medelvärdet för AUC i plasma var cirka 1,7 dag*ng/ml (intervall < LLOQ (det lägsta mätbara värdet) till 13,5). Det geometriska medelvärdet för skenbar terminal elimineringshalveringstid i plasma ($t_{1/2}$) var cirka 2,5 dagar (intervall 0,7 till 17).

Katumaxomab kunde spåras i ascitesvätska och i plasma. Koncentrationerna ökade med antalet infusioner och administrerade doser hos de flesta patienterna. Plasmanivåerna tenderade att minska efter att maximum uppnåtts efter varje dos.

Särskilda populationer

Inga studier har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av katumaxomab i djurmodeller resulterade inte i några tecken på avvikande eller läkemedelsrelaterad akut toxicitet eller tecken på lokal intolerans vid injektions-/infusionsstället. Dessa resultat har dock begränsat värde eftersom katumaxomab är mycket artspezifikt.

Studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter spädning

Den beredda infusionsvätskan är fysiskt och kemiskt stabil i 48 timmar vid 2 till 8 °C och i 24 timmar vid en temperatur som inte överstiger 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och dessa skall normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta (typ I--glass, silikoniserat) med kolvpropp (bromobutylgummi) och luer lock--system (silikoniserad polypropen och polykarbonat) med lock (styrenbutadiengummi) med en kanyl; förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Material och utrustning som krävs

Följande komponenter måste användas för spädning och administrering av Removab eftersom Removab bara är kompatibelt med:

- 50 ml polypropensprutor
- perfusions slang av polyeten med en innerdiameter på 1 mm och en längd på 150 cm
- infusionsventiler/Y--kopplingar av polykarbonat
- polyuretankatetrar med eller utan silikonbeläggning

Dessutom krävs:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- Precisionsperfusionspump

Anvisningar för spädning före administrering.

Removab ska beredas av hälsovårdspersonal som ska iaktta lämplig aseptisk teknik. Utsidan av den förfyllda sprutan är inte steril.

- Extrahera, beroende på dos, lämplig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med en 50 ml spruta (Tabell 7).
- Ytterligare luftbuffert om minst 3 ml ska inkluderas i 50 ml sprutan.
- Ta bort locket på den förfyllda sprutan med Removab. Sprutans spets ska peka uppåt.
- Anslut den medföljande kanylen till den förfyllda sprutan med Removab. En ny kanyl ska användas för varje spruta.
- För in den förfyllda sprutans kanyl genom öppningen på 50 ml sprutan så att kanylen är nedsänkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (Figur 2).
- Injicera allt innehåll i sprutan (Removab-koncentrat plus luftbuffert) från den förfyllda sprutan direkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Dra INTE tillbaka kolvstången för att skölja den förfyllda sprutan. Detta för att förhindra kontaminering och för att säkerställa att korrekt volym administreras.
- Sätt ett lock på 50 ml sprutan och skaka försiktigt för att blanda lösningen. Ta bort eventuella luftbubblor från 50 ml sprutan.
- Den avtagbara etiketten som sitter på insidan av Removab-kartongen och som visar texten ”Utspädd Removab. Endast för intraperitoneal användning.” måste fästas på 50 ml

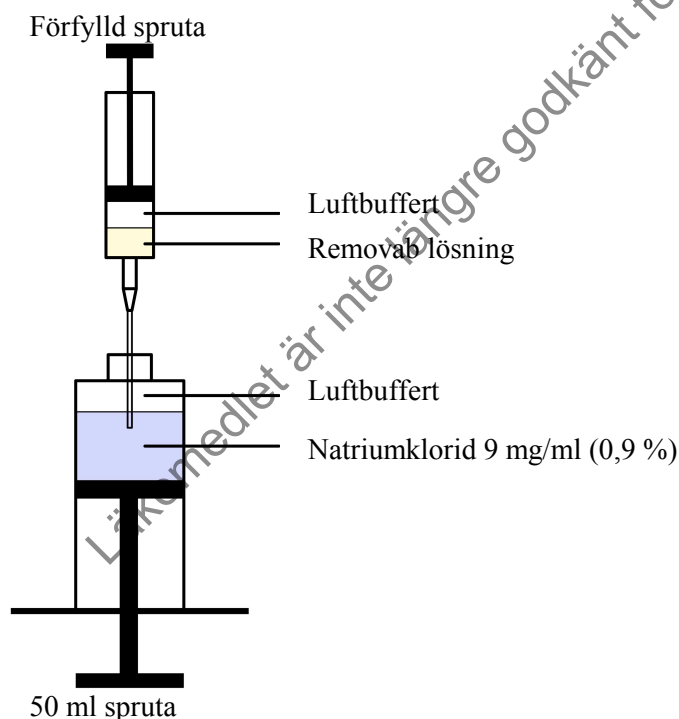
sprutan innehållande den utspädda Removal-lösningen för intraperitoneal infusion. Detta är en försiktighetsåtgärd för att säkerställa att Removal endast infunderas via den intraperitoneala administreringsvägen.

- Sätt 50 ml sprutan i infusionspumpen.

Tabell 7 Beredning av Removal lösning för intraperitoneal infusion

Antal infusioner/Dos	Antal Removal förfylld(a) spruta(sprutor)		Total volym Removal koncentrat till infusionsvätska, lösning	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	Slutvolym för administrering
	10 mikrogram förfylld spruta	50 mikrogram förfylld spruta			
1:a infusionen 10 mikrogram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2:a infusionen 20 mikrogram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3:e infusionen 50 mikrogram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4:e infusionen 150 mikrogram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figur 2 Illustration av överföringen av Removal från den förfyllda sprutan till 50 ml sprutan



Administrering

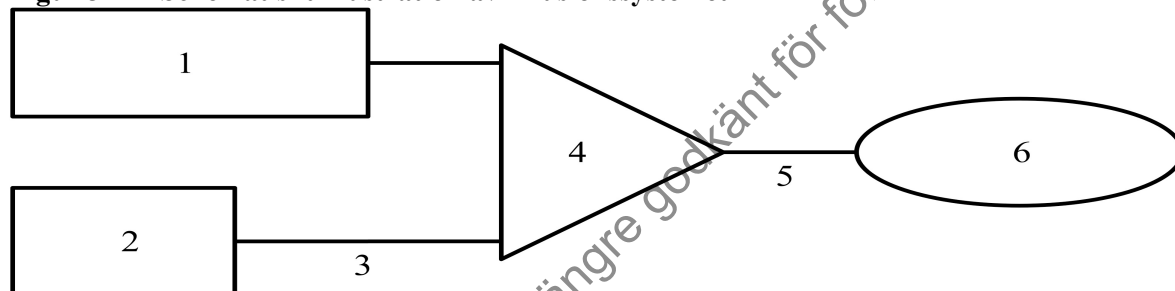
Katetern för intraperitoneal administrering ska placeras med hjälp av ultraljud av en läkare med erfarenhet av intraperitoneal administrering. Katetern används för dränage av ascites och infusion av spädd Removal och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Katetern bör sitta kvar i bukhålan under hela behandlingsperioden. Den kan tas bort dagen efter den sista infusionen.

Före varje administrering av Removal måste ascitesvätskan dräneras tills det spontana flödet upphör eller symtomen lindras (se avsnitt 4.4). Därefter ska 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, ges som infusion för att underlätta distributionen av antikroppen i bukhålan före varje administration av Removal.

Removab måste administreras intraperitonealt under en infusionstid på minst 3 timmar via ett kontinuerligt infusionspumpsystem enligt beskrivningen nedan:

- Montera 50 ml sprutan som innehåller spädd Removab infusionsvätska på precisionspumpen.
- Förfyll precisionspumpens slang med spädd Removab infusionsvätska, lösning. En perfusions slang med en innerdiameter på 1 mm och en längd på 150 cm måste användas.
- Anslut perfusionsslangen till Y-kopplingen.
- Infundera parallellt med varje administrering av Removab 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning via en infusionsventil/Y-koppling i kateteranslutningen.
- Justera pumphastigheten enligt den volym som ska administreras och den schemalagda infusionstiden.
- När 50 ml sprutan som innehåller utspädd Removab infusionsvätska, lösning är tom ska den ersättas med en 50 ml spruta som innehåller 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning tills den schemalagda infusionstiden är avslutad för att skölja bort dödvolymer i kateteranslutningen (cirka 2 ml) under oförändrade förhållanden. Den kvarvarande mängden natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning kan kasseras.
- Katetern ska hållas stängd till nästa infusion.
- Dränera bort all ascitesvätska dagen efter den sista infusionen tills det spontana flödet upphör. Därefter kan katetern tas bort.

Figur 3 Schematiskt illustration av infusionssystemet



- 1 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- 2 Removab lösning för i.p. infusion
- 3 Perfusions slang (innerdiameter 1 mm, längd 150 cm)
- 4 Infusionsventil
- 5 Kateteranslutning
- 6 Kateter

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/512/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 april 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 18 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Removab 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 50 mikrogram katumaxomab* i 0,5 ml lösning, motsvarande 0,1 mg/ml.

*rått-mus hybrid IgG2 monoklonal antikropp producerad i en rått--mus hybrid-hybridom cellinje

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Removab är indicerat för intraperitoneal behandling av malign ascites hos vuxna med EpCAM-positiva karcinom när standardbehandling saknas eller inte längre är möjlig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Removab måste administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av användning av anti-neoplastiska läkemedel.

Dosering

Före den intraperitoneala infusionen rekommenderas premedicinering med analgetika/antipyretika/icke-steroidala antiflogistika (se avsnitt 4.4).

Doseringsschemat för Removab består av följande fyra intraperitoneala infusioner:

Första dosen	10 mikrogram dag 0
Andra dosen	20 mikrogram dag 3
Tredje dosen	50 mikrogram dag 7
Fjärden dosen	150 mikrogram dag 10

Removab måste administreras som en intraperitoneal infusion med en konstant hastighet under en infusionstid på minst 3 timmar. I kliniska studier har infusionstider på 3 timmar och 6 timmar undersökts. För den första av de fyra doserna kan en infusionstid på 6 timmar övervägas beroende på patientens hälsotillstånd.

Det måste gå minst två infusionsfria kalenderdagar mellan infusionsdagarna. Intervallet mellan infusionerna kan förlängas vid relevanta biverkningar. Den totala behandlingsperioden ska inte överstiga 20 dagar.

Övervakning

Adekvat övervakning av patienten efter avslutad infusion av Removab rekommenderas. I nyckelstudien övervakades patienterna i 24 timmar efter varje infusion.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion vars svårighetsgrad är värre än måttlig och/eller med metastaser i mer än 70 % av levern och/eller trombos/obstruktion i portvenen har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab ska bara övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion vars svårighetsgrad är värre än lätt har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab ska bara övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Removab för en pediatrik population för den godkända indikationen.

Administreringssätt

Removab får **bara** administreras som en **intraperitoneal infusion**.

Removab **får inte** administreras som en intraperitoneal bolus eller med något annat administreringssätt.

Information om det perfusionssystem som ska användas finns i avsnitt 4.4.

Försiktighetsåtgärder före administrering av läkemedlet

Före administrering av Removab ska koncentratet till infusionsvätska, lösning, spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den spädda Removab-lösningen ska därefter administreras intraperitonealt som en infusion med en konstant hastighet genom att använda ett adekvat pumpsystem.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot murina (rått och/eller mus) proteiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Removab **får inte** administreras som en bolus eller på något annat sätt än intraperitonealt.

Symtom relaterade till cytokinfrisättning

Eftersom frisättning av proinflammatoriska och cytotoxiska cytokiner initieras då katumaxomab binder till immunceller och tumörceller, har kliniska symtom relaterade till cytokinfrisättning, t.ex. feber, illamående, kräkningar och frossa mycket ofta rapporterats under och efter administrering av Removab (se avsnitt 4.8). Dyspné och hypo-/hypertension observeras ofta. I de kliniska studierna med patienter med malign ascites administrerades 1 000 mg paracetamol intravenöst rutinmässigt före infusionen av Removab för kontroll av smärta och pyrexia. Trots denna premedicinering upplevde patienterna ovan angivna biverkningar med en intensitet som motsvarar upp till grad 3, enligt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) från US National Cancer Institute, version 3.0. Annan eller ytterligare standardiserad premedicinering med analgetika/antipyretiska/icke-steroidala antiflogistika rekommenderas.

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), som också kan förekomma i vanliga fall på grund av verkningsmekanismen för katumaxomab, utvecklas i allmänhet inom 24 timmar efter infusion av Removab, med symtom som feber, takykardi, takypné och leukocytos (se avsnitt 4.8).

Standardbehandling eller premedicinering, t.ex. analgetika/antipyretika/icke-steroidala antiflogistika är lämplig för att begränsa risken.

Buksmärta

Buksmärta rapporterades ofta som en biverkning. Den övergående smärtan anses delvis vara en följd av intraperitoneal administrering.

Funktionsstatus (performance status) och BMI

En fullgod funktionsstatus uttryckt som kroppsmasseindex (BMI) > 17 (ska bedömas efter dränage av ascitesvätska) och Karnofsky index > 60 krävs före behandling med Removab.

Akuta infektioner

Vid förekomst av faktorer som påverkar immunsystemet, framförallt akuta infektioner, rekommenderas inte administrering av Removab.

Ascitesdränage

Lämplig medicinsk behandling av ascitesdränet är en förutsättning för behandling med Removab för att säkerställa stabila cirkulatoriska funktioner och njurfunktioner. Detta måste åtminstone omfatta dränage av ascitesvätska tills det spontana flödet upphör eller symtomen lindras, och, om lämpligt, stödbehandling med kristalloider och/eller kolloider.

Patienter med hemodynamisk svikt, ödem eller hypoproteinemi

Blodvolym, blodprotein, blodtryck, puls och njurfunktion bör bedömas före varje infusion av Removab. **Tillstånd som hypovolemi, hypoproteinemi, hypotension, cirkulatorisk dekomensation och akut nedsatt njurfunktion måste vara behandlade före varje infusion av Removab.**

Nedsatt leverfunktion eller trombos/obstruktion i portvenen

Patienter med nedsatt leverfunktion vars svårighetsgrad är värre än måttlig och/eller med metastaser i mer än 70 % av levern och/eller trombos/obstruktion i portvenen har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab ska endast övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion vars svårighetsgrad är värre än lätt har inte undersökts. Behandling av dessa patienter med Removab bör bara övervägas efter en noggrann bedömning av nytta/risk

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av katumaxomab i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Removab rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om katumaxomab/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Removab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det saknas data om effekten av katumaxobab på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Removab har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever infusionsrelaterade symtom bör rådats att inte köra bil och använda maskiner förrän symtomen avtar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar har hämtats från en integrerad säkerhetsanalys som omfattar 12 kliniska studier. 728 patienter fick katumaxobab intraperitonealt, 293 patienter som en 6-timmarsinfusion och 435 patienter som en 3-timmarsinfusion.

Den totala säkerhetsprofilen för Removab kännetecknas av symtom relaterade till cytokinfrisättning och gastrointestinala reaktioner.

SIRS en potentiellt livshotande kombination av takykardi, feber och/eller dyspné kan utvecklas inom 24 timmar efter en infusion av katumaxomab och försvinner med symtomatisk behandling. Övriga reaktioner relaterade till cytokinfrisättning, t.ex. feber, frossa, illamående och kräkningar är mycket vanliga rapporterade reaktioner med en CTCAE-intensitet av grad 1 och 2 (US National Cancer Institute, version 4.0). Dessa symtom speglar verkningsmekanismen hos katumaxomab och är i allmänhet helt reversibla.

Gastrointestinala reaktioner som buksmärta, illamående, kräkningar och diarré är mycket vanliga och förekommer oftast med CTCAE av grad 1 eller 2, men har också observerats med högre grad och svarar på adekvat symtomatisk behandling.

Säkerhetsprofilen för katumaxomab med en infusionstid på 3 timmar respektive 6 timmar är i allmänhet jämförbara med avseende på beskaffenhet, frekvens och svårighetsgrad. En ökad frekvens av vissa biverkningar omfattande frossa och hypotoni (grad 1/2), diarré (alla grader) och trötthet (grad 1/2) sågs i samband med 3 timmars administrering.

Biverkningar i tabellform

I Tabell 1 anges biverkningar efter organsystem. Frekvensgrupperna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabell 1 Biverkningar rapporterade av patienter som fått behandling med katumaxomab

Infektioner och infestationer	
<i>Vanliga</i>	Infektion.
<i>Mindre vanliga</i>	Erythema induratum*, instrumentrelaterad infektion*
Blodet och lymfsystemet	
<i>Vanliga</i>	Anemi*, lymfopeni, leukocytos, neutrofil.
<i>Mindre vanliga</i>	Trombocytopeni*, koagulopati*.
Immunsystemet	
<i>Vanliga</i>	Cytokinfrisättningssyndrom*, överkänslighet*.
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	Nedsatt aptit*/anorexi, dehydrering* hypokalemi, hypoalbuminemi*, hyponatremi*, hypokalcemi*, hypoproteinemi.
Psykiska störningar	
<i>Vanliga</i>	Ångest, sömnlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel.
<i>Mindre vanliga</i>	Konvulsion*.
Öron och balansorgan	
<i>Vanliga</i>	Vertigo.

Hjärtat	
<i>Vanliga</i>	Takykardi*, inklusive sinustakykardi.
Blodkärl	
<i>Vanliga</i>	Hypotension*, hypertension*, hudrodnad.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Vanliga</i>	Dyspné*, pleuravätskeutgjutning*, hosta.
<i>Mindre vanliga</i>	Lungemboli*, hypoxi*.
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	Buksmäta*, illamående*, kräkningar*, diarré*.
<i>Vanliga</i>	Förstoppning*, dyspepsi, utspänd buk, subileus*, flatulens, magbesvär, ileus*, gastroesofagal refluxsjukdom, muntorrhet.
<i>Mindre vanliga</i>	Gastrointestinal blödning*, tarmobstruktion*.
Lever och gallvägar	
<i>Vanliga</i>	Kolangit*, hyperbilirubinemi.
Hud och subkutan vävnad	
<i>Vanliga</i>	Utslag*, erytem*, hyperhidros, pruritus
<i>Mindre vanliga</i>	Hudreaktion*, allergisk dermatit.
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
<i>Vanliga</i>	Ryggsmärta, myalgi, artralgi.
Njurar och urinvägar	
<i>Vanliga</i>	Proteinuri
<i>Mindre vanliga</i>	Akut njursvikt*.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga</i>	Pyrexia*, trötthet*, frossa*.
<i>Vanliga</i>	Smärta, asteni*, systemisk inflammatoriskt responssyndrom*, ödem inklusive perifert ödem*, allmän försämring av fysisk hälsa*, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, olustkänsla*, erytem vid kateterstället.
<i>Mindre vanliga</i>	Extravasering*, inflammation vid administreringsstället*.

* rapporterades även som allvarliga biverkningar.

Understruket, se avsnitt ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande definitioner av CTCAE-kriterier från US National Cancer Institute (version 4.0) gäller: CTCAE grad 1 = lätt, CTCAE grad 2 = måttlig, CTCAE grad 3 = svår, CTCAE grad 4 = livshotande.

Symtom relaterade till cytokinfrisättning med högre intensitet

Hos 5,1 % av patienterna fick feber en CTCAE-intensitet av grad 3 vilket även gällde symtom relaterade till cytokinfrisättning (1,0 %), frossa (0,8 %), illamående (3,4 %), kräkningar (4,4 %), dyspné (1,6 %) och hypo-/hypertension (2,1 %/0,8 %). Dyspné och hypotension med en CTCAE-intensitet av grad 4 rapporterades hos en patient (0,1 %) respektive tre patienter (0,4 %). Symtom på smärta och pyrexia kan lindras eller förhindras med lämplig premedicinering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Hos 3,8 % av patienterna sågs symtom på SIRS inom 24 timmar efter infusion av katumaxomab. Hos tre patienter (0,4 %) observerades en CTCAE-intensitet av grad 4. Dessa reaktioner försvann med symtomatisk behandling.

Buksmäta

Hos 43,7 % av patienterna rapporterades buksmäta som en biverkning, som nådde grad 3 hos 8,2 % av patienterna, men den försvann med symtomatisk behandling.

Leverenzymer

Övergående ökning av leverenzymen observerades ofta efter administrering av Removab. I allmänhet var förändringarna av laboratorieparametrar inte kliniskt relevanta och de flesta återgick till baseline efter avslutad behandling.

Bara vid kliniskt relevant eller ihållande ökning ska ytterligare diagnostik eller behandling övervägas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Patienter som fick en dos som översteg den rekommenderade dosen katumaxomab upplevde svårare biverkningar (grad 3).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC09

Verkningsmekanism

Katumaxomab är en trifunktionell rått-mus-hybrid monoklonal antikropp som är specifikt riktad mot epitelcellens adhesionsmolekyl (EpCAM) och CD3-antigenen.

EpCAM-antigenen är överuttryckt vid de flesta carcinom (tabell 2). CD3 uttrycks på mogna T-celler som en komponent av T-cellsreceptorn. Ett tredje funktionellt bindningsställe i Fc-regionen hos katumaxomab möjliggör interaktion med accessoriska immunceller via Fc γ -receptorer.

På grund av bindningsegenskaperna hos katumaxomabs kommer tumörceller, T-celler och accessoriska immunceller nära varandra. Därmed induceras en gemensam immunreaktion mot tumörceller som omfattar olika verkningsmekanismer, t.ex. T-cellsaktivering, antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), komplementberoende cytotoxicitet (CDC) och fagocytos. Detta leder till destruktions av tumörceller.

Tabell 2 EpCAM-uttryck i de mest relevanta typer av cancer som orsakar ascites

Typ av cancer	Data från litteraturen		Retrospektiva data från studie IP-CAT-AC-03
	Andel tumörer som uttrycker EpCAM	Andel EpCAM-positiva effusioner	Andel EpCAM-positiva effusioner
Äggstockscancer	90–92 %	79–100 %	98 %
Magcancer	96 %	75–100 %	100 %
Koloncancer	100 %	87–100 %	100 %
Bukspottkörtelcancer	98 %	83–100 %	80 %
Bröstcancer	45*–81 %	71–100 %	86 %
Endometrialcancer	94 %	100 %	100 %

*Lobulär bröstcancer

Farmakodynamisk effekt

Antitumöraktiviteten hos katumaxomab har påvisats *in vitro* och *in vivo*. Effektiv katumaxomab-medierad destruktions av tumörceller *in vitro* observerades för målceller med låg och hög expression av EpCAM-antigenen, oberoende av primär tumörtyp. Antitumöraktiviteten hos katumaxomab har bekräftats *in vivo* med en immunologiskt suppresserad musmodell av ovarialcancer, där tumörutvecklingen hämmades av intraperitoneal behandling med katumaxomab och humana mononukleära celler i perifert blod.

Klinisk effekt

Effekten av katumaxomab påvisades i två kliniska fas III-prövningar. Patienter av icke-kaukasiskt ursprung har inte inkluderats i dessa kliniska studier.

IP-REM-AC-01

En randomiserad, öppen klinisk nyckelstudie i fas II/III med 258 patienter i två grupper. Alla hade symtomatisk malign ascites på grund av EpCAM-positiva karcinom. Av dessa randomiserades 170 till behandling med katumaxomab. I studien jämfördes tappning plus katumaxomab med enbart tappning (kontroll).

Katumaxomab administrerades till patienter där standardbehandling saknades eller inte längre var möjlig och som hade ett Karnofsky index på minst 60. Katumaxomab administrerades som fyra intraperitoneala infusioner med ökade doser om 10, 20, 50 och 150 mikrogram dag 0, 3, 7 respektive 10 (se avsnitt 4.2). I nyckelstudien IP-REM-AC-01 låg 98,1 % av patienterna på sjukhus under en mediantid av 11 dagar.

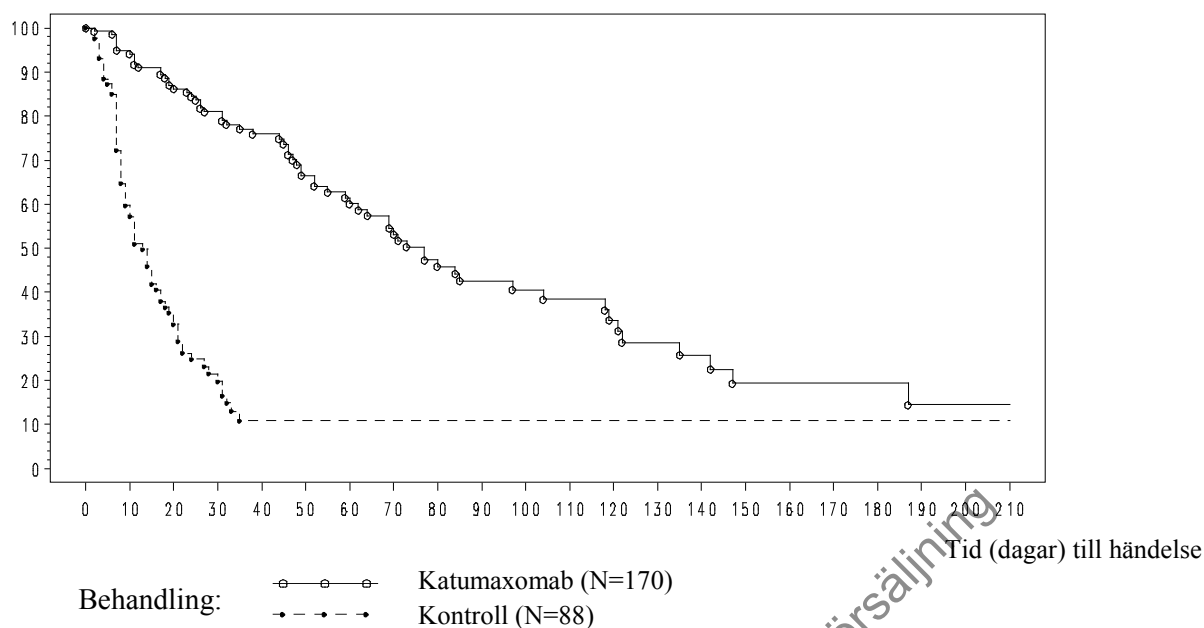
I den här studien var det primära effektmåttet punktionsfri överlevnad, som var ett sammansatt effektmått definierat som tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion eller dödsfall, vilketdera som inträffade först. Resultaten för punktionsfri överlevnad och tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion vad beträffar medianer och riskkvoter visas i Tabell 3. Kaplan-Meier-uppskattningar för tiden till behovet av terapeutisk ascitespunktion visas i Figur 1.

Tabell 3 Effektnyttresultat (punktionsfri överlevnad och tid till första behovet av terapeutisk ascitespunktion) i studie IP-REM-AC-01

Variabel	Tappning + katumaxomab (N=170)	Tappning (kontroll) (N=88)
Punktionsfri överlevnad		
Median för punktionsfri överlevnad (dagar)	44	11
95 % KI för median (dagar)	[31; 49]	[9; 16]
p-värde (log-rank-test)	< 0,0001	
Riskkvot (HR)	0,310	
95 % KI för HR	[0,228; 0,423]	
Tid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion		
Mediantid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion (dagar)	77	13
95 % KI för median (dagar)	[62; 104]	[9; 17]
p-värde (log-rank-test)	< 0,0001	
Riskkvot (HR)	0,169	
95 % KI för HR	[0,114; 0,251]	

Figur 1 Kaplan-Meier-uppskattningar av tiden till första behovet av terapeutisk ascitespunktion i studie IP-REM-AC-01

Uppskattad sannolikhet att vara punktionsfri (%)



N: antal patienter i en behandlingsgrupp

Effekten av behandlingen med tappning och katumaxomab hos patienter med malign ascites på grund av EpCAM-positiva karcinom var statistiskt signifikant bättre än enbart tappning för punktionsfri överlevnad och tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion.

Efter studiens avslut observerades patienterna ytterligare tills de dog för att bedöma total överlevnad (Tabell 4).

Tabell 4 Total överlevnad i IP-REM-AC-01 post-studiefas

	Paracentes + katumaxomab (N=170)	Paracentes (kontroll) (N=88)
Riskkvot	0,798	
95 % KI för riskkvot	[0,606; 1,051]	
6 månaders överlevnadsfrekvens	27,5 %	17,1 %
1-årig överlevnadsfrekvens	11,4 %	2,6 %
Median total överlevnad (dagar)	72	71
95 % KI för median (dagar)	[61; 98]	[54; 89]
p-värde (log-rank-test)	0,1064	

Totalt korsade 45 av 88 (51 %) patienter i kontrollgruppen över till att få aktiv behandling med katumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Denna bekräftande, randomiserade, öppna kliniska studie i fas IIIb med 219 patienter i två grupper med epitelcancer och symtomatisk malign ascites som krävde terapeutisk ascitespunktion jämförde behandling med katumaxomab plus premedicering med 25 mg prednisolon med katumaxomab ensamt. Katumaxomab administrerades som fyra 3-timmars intraperitoneala infusioner med konstant hastighet i doser om 10, 20, 50 och 150 mikrogram dag 0, 3, 7 respektive 10 i båda grupperna. Patientpopulationen var jämförbar med nyckelstudien.

För att bedöma effekten av prednisolon-premedicinering på säkerhet och effekt undersöktes det primära effektmåttet ”sammansatt säkerhetspoäng” och det samtidiga primära effektmåttet ”punktionsfri överlevnad”.

Den sammansatta säkerhetspoängen bedömde frekvens och svårighetsgrad på de viktigaste kända biverkningarna feber, illamående, kräkningar och buksmärta i båda behandlingsgrupperna. Administrering av prednisolon som premedicinering ledde inte till en minskning av dessa biverkningar.

Det primära effektmåttet, punktionsfri överlevnad, var ett sammansatt effektmått definierat som tiden till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion eller dödsfall, vilketdera som inträffade först (identiskt med nyckelstudien).

Tabell 5 Effektnyttresultat (punktionsfri överlevnad och tiden till första behov av en terapeutisk ascitespunktion) i studien IP-CAT-AC-03

Variabel	Katumaxomab + prednisolon (N=111)	Katumaxomab (N=108)	Poolad population (N=219)
Punktionsfri överlevnad			
Median för punktionsfri överlevnad (dagar)	30	37	35
95 % KI för median (dagar)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-värde (log-rank-test)	0,402		
Risikovot (HR) (katumaxomab jämfört med katumaxomab + prednisolon)	1,130		
95 % KI för HR	[0,845; 1,511]		
Tid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion			
Mediantid till första behovet av en terapeutisk ascitespunktion (dagar)	78	102	97
95 % KI för median (dagar)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-värde (log-rank-test)	0,599		
Risikovot (HR) (katumaxomab jämfört med katumaxomab + prednisolon)	0,901		
95 % KI för HR	[0,608; 1,335]		

Ett sekundärt effektmått för total överlevnad (tabell 6) bedömdes.

Tabell 6 Total överlevnad i studie IP-CAT-AC-03 i post-studiefas

Variabel	Katumaxomab + prednisolon (N=111)	katumaxomab (N=108)	Poolad population (N=219)
Median total överlevnad (dagar)	124	86	103
95 % KI för median (dagar)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-värde (log-rank-test)	0,186		
Risikovot (HR) (katumaxomab jämfört med katumaxomab + prednisolon)	1,221		
95 % KI för HR	[0,907 ; 1,645]		

Immunogenicitet

Induktionen av humana anti-murina (råtta och/eller mus) antikroppar (HAMA/HARA) är en inre effekt av murina monoklonala antikroppar. Aktuella data för katumaxomab från nyckelstudien visar att bara 5,6 % av patienterna (7/124 patienter) var HAMA-positiva före den 4:e infusionen. HAMA sågs hos 94 % av patienterna en månad efter den sista infusionen av katumaxomab. Inga överkänslighetsreaktioner observerades.

Patienter som utvecklade HAMA 8 dagar efter behandling med katumaxomab uppvisade en förbättring av kliniska resultat, uppmätt med punktionsfri överlevnad, tid till nästa punktion och total överlevnad, jämfört med HAMA-negativa patienter.

I en genomförbarhetsstudie som utvärderade en andra intraperitoneal infusionscykel bestående av 10, 20, 50 och 150 mikrogram katumaxomab hos 8 patienter med malign ascites på grund av karcinom (IP-CAT-AC-04) upptäcktes ADA i alla tillgängliga ascites- och plasmaprov vid screening. Patienterna var ADA-positiva under behandlingsfas och uppföljning. Trots befintliga ADA-värden fick alla patienter alla 4 katumaxomabinfusioner. Median för punktionsfri överlevnad var 47,5 dagar, mediantid till första terapeutiska punktion 60,0 dagar och median för total överlevnad 406,5 dagar. Alla patienter fick symtom som hade samband med katumaxomabs verkningsmekanism med en säkerhetsprofil jämförbar när det gäller karaktär den första intraperitoneala behandlingscykeln. Inga överkänslighetsreaktioner observerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för katumaxomab under och efter fyra intraperitoneala infusioner om 10, 20, 50 och 150 mikrogram katumaxomab undersöktes hos 13 patienter med symtomatisk malign ascites på grund av EpCAM-positiva karcinom.

Variabiliteten mellan patienterna var stor. Det geometriska medelvärdet för C_{max} i plasma var cirka 0,5 ng/ml (intervall 0 till 2,3). Det geometriska medelvärdet för AUC i plasma var cirka 1,7 dag*ng/ml (intervall < LLOQ (det lägsta mätbara värdet) till 13,5). Det geometriska medelvärdet för skenbar terminal elimineringshalveringstid i plasma ($t_{1/2}$) var cirka 2,5 dagar (intervall 0,7 till 17).

Katumaxomab kunde spåras i ascitesvätska och i plasma. Koncentrationerna ökade med antalet infusioner och administrerade doser hos de flesta patienterna. Plasmanivåerna tenderade att minska efter att maximum uppnåtts efter varje dos.

Särskilda populationer

Inga studier har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av katumaxomab i djurmodeller resulterade inte i några tecken på avvikande eller läkemedelsrelaterad akut toxicitet eller tecken på lokal intolerans vid injektions-/infusionsstället. Dessa resultat har dock begränsat värde eftersom katumaxomab är mycket artspezifikt.

Studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter spädning

Den beredda infusionsvätskan är fysiskt och kemiskt stabil i 48 timmar vid 2 till 8 °C och i 24 timmar vid en temperatur som inte överstiger 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och dessa skall normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta (typ I--glass, silikoniserat) med kolvpropp (bromobutylgummi) och luer lock--system (silikoniserad polypropen och polykarbonat) med lock (styrenbutadiengummi) med en kanyl; förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Material och utrustning som krävs

Följande komponenter måste användas för spädning och administrering av Removab eftersom Removab bara är kompatibelt med:

- 50 ml polypropensprutor
- perfusions slang av polyeten med en innerdiameter på 1 mm och en längd på 150 cm
- infusionsventiler/Y--kopplingar av polykarbonat
- polyuretankatetrar med eller utan silikonbeläggning

Dessutom krävs:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- Precisionsperfusionspump

Anvisningar för spädning före administrering.

Removab ska beredas av hälsovårdspersonal som ska iaktta lämplig aseptisk teknik. Utsidan av den förfyllda sprutan är inte steril.

- Extrahera, beroende på dos, lämplig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med en 50 ml spruta (Tabell 7).
- Ytterligare luftbuffert om minst 3 ml ska inkluderas i 50 ml sprutan.
- Ta bort locket på den förfyllda sprutan med Removab. Sprutans spets ska peka uppåt.
- Anslut den medföljande kanylen till den förfyllda sprutan med Removab. En ny kanyl ska användas för varje spruta.
- För in den förfyllda sprutans kanyl genom öppningen på 50 ml sprutan så att kanylen är nedsänkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (Figur 2).
- Injicera allt innehåll i sprutan (Removab-koncentrat plus luftbuffert) från den förfyllda sprutan direkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Dra INTE tillbaka kolvstången för att skölja den förfyllda sprutan. Detta för att förhindra kontaminering och för att säkerställa att korrekt volym administreras.
- Sätt ett lock på 50 ml sprutan och skaka försiktigt för att blanda lösningen. Ta bort eventuella luftbubblor från 50 ml sprutan.
- Den avtagbara etiketten som sitter på insidan av Removab-kartongen och som visar texten ”Utspädd Removab. Endast för intraperitoneal användning.” måste fästas på 50 ml

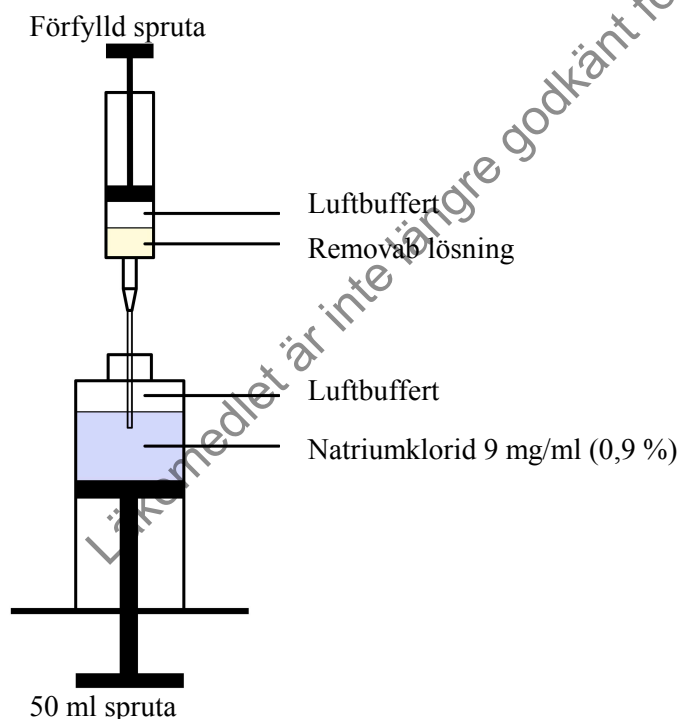
sprutan innehållande den utspädda Removal-lösningen för intraperitoneal infusion. Detta är en försiktighetsåtgärd för att säkerställa att Removal endast infunderas via den intraperitoneala administreringsvägen.

- Sätt 50 ml sprutan i infusionspumpen.

Tabell 7 Beredning av Removal lösning för intraperitoneal infusion

Antal infusioner/Dos	Antal Removal förfylld(a) spruta(sprutor)		Total volym Removal koncentrat till infusionsvätska, lösning	Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning	Slutvolym för administrering
	10 mikrogram förfylld spruta	50 mikrogram förfylld spruta			
1:a infusionen 10 mikrogram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2:a infusionen 20 mikrogram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3:e infusionen 50 mikrogram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4:e infusionen 150 mikrogram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figur 2 Illustration av överföringen av Removal från den förfyllda sprutan till 50 ml sprutan



Administrering

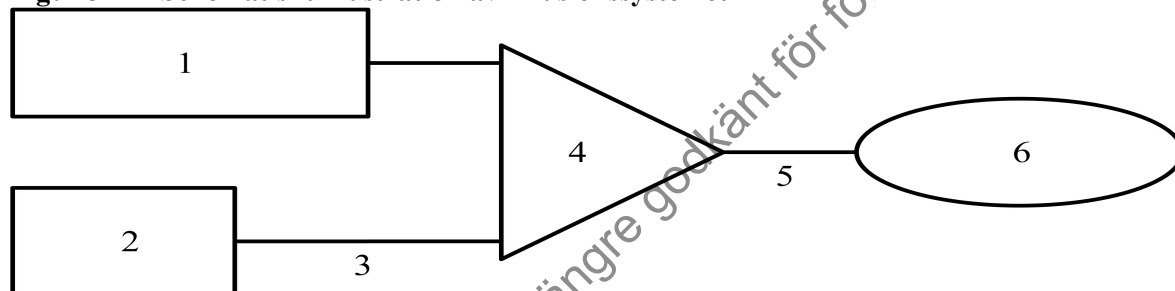
Katetern för intraperitoneal administrering ska placeras med hjälp av ultraljud av en läkare med erfarenhet av intraperitoneal administrering. Katetern används för dränage av ascites och infusion av spädd Removal och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Katetern bör sitta kvar i bukhålan under hela behandlingsperioden. Den kan tas bort dagen efter den sista infusionen.

Före varje administrering av Removal måste ascitesvätskan dräneras tills det spontana flödet upphör eller symtomen lindras (se avsnitt 4.4). Därefter ska 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, ges som infusion för att underlätta distributionen av antikroppen i bukhålan före varje administration av Removal.

Removab måste administreras intraperitonealt under en infusionstid på minst 3 timmar via ett kontinuerligt infusionspumpsystem enligt beskrivningen nedan:

- Montera 50 ml sprutan som innehåller spädd Removab infusionsvätska på precisionspumpen.
- Förfyll precisionspumpens slang med spädd Removab infusionsvätska, lösning. En perfusions slang med en innerdiameter på 1 mm och en längd på 150 cm måste användas.
- Anslut perfusionsslangen till Y-kopplingen.
- Infundera parallellt med varje administrering av Removab 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning via en infusionsventil/Y-koppling i kateteranslutningen.
- Justera pumphastigheten enligt den volym som ska administreras och den schemalagda infusionstiden.
- När 50 ml sprutan som innehåller utspädd Removab infusionsvätska, lösning är tom ska den ersättas med en 50 ml spruta som innehåller 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning tills den schemalagda infusionstiden är avslutad för att skölja bort dödvolymer i kateteranslutningen (cirka 2 ml) under oförändrade förhållanden. Den kvarvarande mängden natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning kan kasseras.
- Katetern ska hållas stängd till nästa infusion.
- Dränera bort all ascitesvätska dagen efter den sista infusionen tills det spontana flödet upphör. Därefter kan katetern tas bort.

Figur 3 Schematiskt illustration av infusionssystemet



- 1 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- 2 Removab lösning för i.p. infusion
- 3 Perfusions slang (innerdiameter 1 mm, längd 150 cm)
- 4 Infusionsventil
- 5 Kateteranslutning
- 6 Kateter

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/512/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 april 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 18 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong: Removab 10 mikrogram

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Removab 10 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning
katumaxomab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 10 mikrogram katumaxomab i 0,1 ml lösning, motsvarande 0,1 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta.
1 steril kanyl

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intraperitoneal användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/512/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister: Removab 10 mikrogram

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Removab 10 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning
katumaxomab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neovii Biotech GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

1 förfylld spruta.

Endast för intraperitoneal användning efter spädning. Läs bipacksedeln före användning.

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta: Removab 10 mikrogram

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Removab 10 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning
katumaxomab
Endast för intraperitoneal användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,1 ml

6. ÖVRIGT

Neovii Biotech GmbH

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong: Removab 50 mikrogram

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Removab 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning
katumaxomab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta innehåller 50 mikrogram katumaxomab i 0,5 ml lösning, motsvarande 0,1 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 förfylld spruta.
1 steril kanyl

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intraperitoneal användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/512/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister: Removab 50 mikrogram

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Removab 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning
katumaxomab

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neovii Biotech GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

1 förfylld spruta.

Endast för intraperitoneal användning efter spädning. Läs bipacksedeln före användning.

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta: Removab 50 mikrogram

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Removab 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning
katumaxomab
Endast för intraperitoneal användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

Neovii Biotech GmbH

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**VARNINGSTEXT TILL DEN AVTAGBARA ETIKETTEN SOM SKA FÄSTAS PÅ 50 ml
SPRUTAN INNEHÅLLANDE UTSPÄDD REMOVAB-LÖSNING, INFUSIONSVÄTSKA,
LÖSNING**

(Del av ytterkartongen)

Utspädd Removab.

Endast för intraperitoneal användning.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedeln: Information till patienten

Removab 10 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning katumaxomab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Removab är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Removab
3. Hur du använder Removab
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Removab ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Removab är och vad det används för

Removab innehåller den aktiva substansen katumaxomab, en monoklonal antikropp. Den känner igen ett protein på ytan av cancerceller och rekryterar immunceller för att förstöra cancercellerna.

Removab används för att behandla malign ascites när vanlig behandling saknas eller där sådan inte längre är möjlig. Malign ascites är en ansamling av vätska i bukhålan (peritonealhålan) till följd av vissa cancerformer.

2. Vad du behöver veta innan du använder Removab

Använd inte Removab

- om du är allergisk mot katumaxomab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot murinproteiner (från råttor och/eller mus).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Removab. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har något av följande:

- vätskeansamling i bukhålan
- kalla händer och fötter, ostadighetskänsla, svårigheter att kissa, ökad hjärtfrekvens och svaghet (symtom på låg blodvolym)
- viktökning, svaghet, andfäddhet och vätskeretention (symtom på låga nivåer av protein i blodet)
- känsla av yrsel och svimning (symtom på lågt blodtryck)
- problem med hjärtat och cirkulationen
- njur- eller leverproblem
- en infektion.

Innan du börjar använda Removab kommer läkaren att kontrollera ditt:

- Kroppsmasseindex (BMI) som beror på din längd och vikt
- Karnofsky index, en mätning av ditt allmänna funktionsstatus.

Du måste ha ett BMI över 17 (efter tömning av ascitesvätska) och ett Karnofsky index över 60 för att använda detta läkemedel.

Infusionsrelaterade biverkningar och buksmärta är mycket vanliga (se avsnitt 4). Du får andra läkemedel för att minska feber, smärta eller inflammation på grund av Removab (se avsnitt 3).

Barn och ungdomar

Removab ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Removab

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte använda Removab om du är gravid om det inte är absolut nödvändigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du drabbas av biverkningar som yrsel eller frossa under eller efter administrering ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän de försvinner.

3. Hur du använder Removab

Du får Removab under övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Efter infusionen av Removab observeras du enligt läkarens beslut.

Innan du påbörjar behandling och under behandling får du andra läkemedel för att minska feber, smärta eller inflammation på grund av Removab.

Removab ges som 4 intraperitoneala infusioner med ökande dos (10, 20, 50 och 150 mikrogram), med minst 2 infusionsfria kalenderdagar (exempelvis får du infusion dag 0, 3, 7 och 10). Infusionen ska ges med en konstant hastighet under minst 3 timmar. Total behandlingstid ska inte överskrida 20 dagar.

En kateter placeras i bukhålan (intraperitonealt) under hela behandlingsperioden, till dagen efter den sista infusionen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De vanligaste allvarliga biverkningarna av Removab är infusionsrelaterade biverkningar och biverkningar relaterade till det gastrointestinala systemet (mage och tarm).

Infusionsrelaterade biverkningar

Under och efter infusion med Removab drabbas mer än 1 av 10 patienter (mycket vanliga) troligen av infusionsrelaterade biverkningar. De vanligaste infusionsrelaterade biverkningarna, som oftast är lätta till måttliga är feber, frossa, illamående och kräkningar.

Om sådana symtom uppkommer ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan överväga att minska infusionshastigheten för Removab eller ge ytterligare behandling för att minska dessa symtom.

Ett komplex av symtom, t.ex. mycket snabba hjärtslag, feber och andfåddhet kan utvecklas hos upp till 4 av 100 patienter. Dessa symtom uppkommer i huvudsak inom 24 timmar efter en infusion av Removab och kan bli livshotande, men kan behandlas bra med ytterligare behandling.

Om sådana symtom uppkommer ska du omedelbart kontakta läkare, eftersom dessa biverkningar kräver omedelbar behandling.

Biverkningar relaterade till det gastrointestinala systemet

Gastrointestinala reaktioner som buksmärta, illamående, kräkningar och diarré kan drabba fler än 1 av 10 patienter (mycket vanliga), men de är ofta lätta till måttliga och svarar bra på ytterligare behandling.

Om sådana symtom uppkommer ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan överväga att minska infusionshastigheten för Removab eller ge ytterligare behandling för att minska dessa symtom.

Andra allvarliga biverkningar

Mycket vanliga allvarliga biverkningar (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- Trötthet

Vanliga allvarliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- Nedsatt aptit
- Uttorkning
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- Minskade nivåer av kalcium och natrium i blodet
- Mycket snabba hjärtslag
- Högt eller lågt blodtryck
- Buksmärta åtföljd av svårigheter att tömma eller stopp i tarmarna, förstoppning
- Andfåddhet
- Ansamling av vätska runt lungorna som kan orsaka bröstsmärta och andfåddhet
- Inflammation i gallgångarna
- Hudrodnad, utslag
- Mycket snabba hjärtslag, feber, andfåddhet, svimningskänsla eller ostadighetskänsla
- Komplex av reaktioner på grund av frisättning av inflammationsmediatorer (som förmedlar inflammation)
- Försämring av allmänt hälsostatus, allmän sjukdomskänsla och svaghet
- Vätskeretention
- Överkänslighet

Mindre vanliga allvarliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

- Knölar under huden på baksidan av benen som kan bli till sår och lämna ärr
- Inflammation och smärta eller brännande och stickande känsla i området runt katetern
- Minskat antal blodplättar, problem med blodkoaguleringen
- Blödning i magen eller tarmen, som uppträder som blodiga kräkningar eller röd eller svart avföring
- Hudreaktion, allvarlig allergisk hudreaktion (dermatit)
- Krampanfall
- Lungproblem, t.ex. blodpropp i lungorna
- Låga syrenivåer i blodet
- Svåra njurproblem
- Extravasering (oönskat läckage av administrerat läkemedel från intraperitoneala katetersystemet till omkringliggande vävnad).

Om sådana symtom uppkommer, kontakta omedelbart läkare. En del av dessa biverkningar kan kräva läkarvård.

Andra biverkningar

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- Smärta
- Minskat eller ökat antal vita blodkroppar
- Minskade nivåer av kalium i blodet
- Minskade nivåer av protein i blodet
- Ökning av bilirubin i blodet
- Snurrande känsla
- Maltsmältningsbesvär, magproblem, halsbränna, känsla av uppsvälldhet, gaser i magen, muntorrhet
- Influensaliknande symtom
- Vätskeretention
- Yrsel eller huvudvärk
- Bröstmärta
- Ökad svettning
- Infektioner
- Ökade proteinmängder i urin
- Ryggvärk, värk i muskler och leder
- Ångestkänsla och sömnsvårigheter
- Kliande utslag eller nässelfeber
- Rodnad i huden runt katetern
- Hudrodnad
- Hosta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Removab ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen, Ljuskänsligt.

Den beredda infusionsvätskan ska användas omedelbart.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är katumaxomab (10 mikrogram i 0,1 ml, motsvarande 0,1 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, citronsyramonohydrat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Removab levereras som ett klart och färglöst koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta med en kanyl. Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Information om spädning och administrering av Removab finns i avsnitt 6.6 i produktresumén som medföljer varje förpackning av Removab 10 mikrogram respektive Removab 50 mikrogram.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedeln: Information till patienten

Removab 50 mikrogram koncentrat till infusionsvätska, lösning katumaxomab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Removab är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Removab
3. Hur du använder Removab
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Removab ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Removab är och vad det används för

Removab innehåller den aktiva substansen katumaxomab, en monoklonal antikropp. Den känner igen ett protein på ytan av cancerceller och rekryterar immunceller för att förstöra cancercellerna.

Removab används för att behandla malign ascites när vanlig behandling saknas eller där sådan inte längre är möjlig. Malign ascites är en ansamling av vätska i bukhålan (peritonealhålan) till följd av vissa cancerformer.

2. Vad du behöver veta innan du använder Removab

Använd inte Removab

- om du är allergisk mot katumaxomab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot murinproteiner (från råttor och/eller mus).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Removab. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du har något av följande:

- vätskeansamling i bukhålan
- kalla händer och fötter, ostadighetskänsla, svårigheter att kissa, ökad hjärtfrekvens och svaghet (symtom på låg blodvolym)
- viktökning, svaghet, andfäddhet och vätskeretention (symtom på låga nivåer av protein i blodet)
- känsla av yrsel och svimning (symtom på lågt blodtryck)
- problem med hjärtat och cirkulationen
- njur- eller leverproblem
- en infektion.

Innan du börjar använda Removab kommer läkaren att kontrollera ditt:

- Kroppsmasseindex (BMI) som beror på din längd och vikt
- Karnofsky index, en mätning av ditt allmänna funktionsstatus.

Du måste ha ett BMI över 17 (efter tömning av ascitesvätska) och ett Karnofsky index över 60 för att använda detta läkemedel.

Infusionsrelaterade biverkningar och buksmärta är mycket vanliga (se avsnitt 4). Du får andra läkemedel för att minska feber, smärta eller inflammation på grund av Removab (se avsnitt 3).

Barn och ungdomar

Removab ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Removab

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte använda Removab om du är gravid om det inte är absolut nödvändigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du drabbas av biverkningar som yrsel eller frossa under eller efter administrering ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän de försvinner.

3. Hur du använder Removab

Du får Removab under övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Efter infusionen av Removab observeras du enligt läkarens beslut.

Innan du påbörjar behandling och under behandling får du andra läkemedel för att minska feber, smärta eller inflammation på grund av Removab.

Removab ges som 4 intraperitoneala infusioner med ökande dos (10, 20, 50 och 150 mikrogram), med minst 2 infusionsfria kalenderdagar (exempelvis får du infusion dag 0, 3, 7 och 10). Infusionen ska ges med en konstant hastighet under minst 3 timmar. Total behandlingstid ska inte överskrida 20 dagar.

En kateter placeras i bukhålan (intraperitonealt) under hela behandlingsperioden, till dagen efter den sista infusionen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De vanligaste allvarliga biverkningarna av Removab är infusionsrelaterade biverkningar och biverkningar relaterade till det gastrointestinala systemet (mage och tarm).

Infusionsrelaterade biverkningar

Under och efter infusion med Removab drabbas mer än 1 av 10 patienter (mycket vanliga) troligen av infusionsrelaterade biverkningar. De vanligaste infusionsrelaterade biverkningarna, som oftast är lätta till måttliga är feber, frossa, illamående och kräkningar.

Om sådana symtom uppkommer ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan överväga att minska infusionshastigheten för Removab eller ge ytterligare behandling för att minska dessa symtom.

Ett komplex av symtom, t.ex. mycket snabba hjärtslag, feber och andfåddhet kan utvecklas hos upp till 4 av 100 patienter. Dessa symtom uppkommer i huvudsak inom 24 timmar efter en infusion av Removab och kan bli livshotande, men kan behandlas bra med ytterligare behandling.

Om sådana symtom uppkommer ska du omedelbart kontakta läkare, eftersom dessa biverkningar kräver omedelbar behandling.

Biverkningar relaterade till det gastrointestinala systemet

Gastrointestinala reaktioner som buksmärta, illamående, kräkningar och diarré kan drabba fler än 1 av 10 patienter (mycket vanliga), men de är ofta lätta till måttliga och svarar bra på ytterligare behandling.

Om sådana symtom uppkommer ska du omedelbart kontakta läkare. Läkaren kan överväga att minska infusionshastigheten för Removab eller ge ytterligare behandling för att minska dessa symtom.

Andra allvarliga biverkningar

Mycket vanliga allvarliga biverkningar (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- Trötthet

Vanliga allvarliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- Nedsatt aptit
- Uttorkning
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- Minskade nivåer av kalcium och natrium i blodet
- Mycket snabba hjärtslag
- Högt eller lågt blodtryck
- Buksmärta åtföljd av svårigheter att tömma eller stopp i tarmarna, förstoppning
- Andfåddhet
- Ansamling av vätska runt lungorna som kan orsaka bröstsmärta och andfåddhet
- Inflammation i gallgångarna
- Hudrodnad, utslag
- Mycket snabba hjärtslag, feber, andfåddhet, svimningskänsla eller ostadighetskänsla
- Komplex av reaktioner på grund av frisättning av inflammationsmediatorer (som förmedlar inflammation)
- Försämring av allmänt hälsostatus, allmän sjukdomskänsla och svaghet
- Vätskeretention
- Överkänslighet

Mindre vanliga allvarliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

- Knölar under huden på baksidan av benen som kan bli till sår och lämna ärr
- Inflammation och smärta eller brännande och stickande känsla i området runt katetern
- Minskat antal blodplättar, problem med blodkoaguleringen
- Blödning i magen eller tarmen, som uppträder som blodiga kräkningar eller röd eller svart avföring
- Hudreaktion, allvarlig allergisk hudreaktion (dermatit)
- Krampanfall
- Lungproblem, t.ex. blodpropp i lungorna
- Låga syrenivåer i blodet
- Svåra njurproblem
- Extravasering (oönskat läckage av administrerat läkemedel från intraperitoneala katetersystemet till omkringliggande vävnad).

Om sådana symtom uppkommer, kontakta omedelbart läkare. En del av dessa biverkningar kan kräva läkarvård.

Andra biverkningar

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- Smärta
- Minskat eller ökat antal vita blodkroppar
- Minskade nivåer av kalium i blodet
- Minskade nivåer av protein i blodet
- Ökning av bilirubin i blodet
- Snurrande känsla
- Maltsmältningsbesvär, magproblem, halsbränna, känsla av uppsvälldhet, gaser i magen, muntorrhet
- Influensaliknande symtom
- Vätskeretention
- Yrsel eller huvudvärk
- Bröstmärta
- Ökad svettning
- Infektioner
- Ökade proteinmängder i urin
- Ryggvärk, värk i muskler och leder
- Ångestkänsla och sömnsvårigheter
- Kliande utslag eller nässelfeber
- Rodnad i huden runt katetern
- Hudrodnad
- Hosta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Removab ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen, Ljuskänsligt.

Den beredda infusionsvätskan ska användas omedelbart.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är katumaxomab (50 mikrogram i 0,5 ml, motsvarande 0,1 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat, citronsyramonohydrat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Removab levereras som ett klart och färglöst koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta med en kanyl. Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing

Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Information om spädning och administrering av Removab finns i avsnitt 6.6 i produktresumén som medföljer varje förpackning av Removab 10 mikrogram respektive Removab 50 mikrogram.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV

SKÄL TILL YTTERLIGARE FÖRNYELSE

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- **Skäl till ytterligare förnyelse**

Baserat på de data som har blivit tillgängliga sedan det första godkännandet för försäljning anser CHMP att risk-nytta-förhållandet för Removab fortfarande är positivt, men att dess säkerhetsprofil bör kontrolleras noggrant av följande skäl:

- Osäkerhet om kunskapen om de sällsynta biverkningarna eftersom säkerhetsdatabasen fortfarande är mycket begränsad på grund av att få patienter har behandlats med Removab.

Baserat på säkerhetsprofilen för Removab, som kräver att en periodisk säkerhetsrapport skickas in varje år, har CHMP således dragit slutsatsen att innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka in en ansökan om ytterligare förnyelse om 5 år.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning