

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

#### Dawkowanie

Schemat dawkowania produktu Removab obejmuje następujące cztery infuzje dootrzewnowe:

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

Między infuzjami musi być zachowany odstęp przynajmniej dwóch dni. Odstęp między dniami infuzji może być przedłużony w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych. Całkowity czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 20 dni. W badaniach klinicznych nie badano obniżenia dawek produktu Removab.

#### Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenie czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenie czynności nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Removab nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### *Pochodzenie etniczne*

Do badań klinicznych nie włączono pacjentów rasy innej niż biała.

#### Sposób podawania

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

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

Przed podaniem produktu Removab należy rozcieńczyć koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Rozcieńczony roztwór do infuzji Removab podaje się następnie dootrzewnowo przez stały system pompy infuzyjnej.

Szczegółowe instrukcje dotyczące rozcieńczania przed podaniem i instrukcje podawania, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

#### Objawy związane z uwalnianiem cytokin

Ponieważ uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksycznych jest inicjowane poprzez wiązanie katumaksomabu z komórkami odpornościowymi i nowotworowymi, objawy kliniczne związane z uwalnianiem cytokin, takie jak gorączka, nudności, wymioty i dreszcze, były bardzo często zgłaszane w trakcie i po podawaniu produktu Removab (patrz punkt 4.8). Duszność i niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze są często obserwowane. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym przed infuzją produktu Removab zwykle podawano dożylnie 1000 mg paracetamolu w celu kontroli bólu i gorączki. Pomimo tej premedykacji u pacjentów występowały wyżej opisane działania niepożądane o nasileniu do stopnia 3. zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*US National Cancer Institute*). Zalecana jest inna lub dodatkowa standardowa premedykacja lekami przeciwbólowymi/ przeciwożarczkowymi/ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*Systemic Inflammatory Response Syndrome/SIRS*), który może również niezbyt często występować z powodu sposobu działania katumaksomabu, rozwija się przeważnie w ciągu 24 godzin po infuzji produktu Removab, z takimi objawami jak gorączka,

tachykardia, szybkie oddychanie i leukocytoza (patrz punkt 4.8). W celu ograniczenia ryzyka właściwa jest standardowa terapia lub premedykacja, np. lekami przeciwbólowymi / przeciwgorączkowymi / niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

#### Bóle brzucha

Często zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane. Ten przemijający efekt jest uważany częściowo za następstwo wykonywanych zabiegów, takich jak dootrzewnowa droga podania.

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

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

#### Ostre infekcje

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

#### Drenaż płynu puchlinowego

Właściwe postępowanie medyczne w zakresie drenażu płynu puchlinowego jest warunkiem koniecznym leczenia produktem Removab, niezbędnym do zapewnienia stabilnej czynności układu krążenia i nerek. Musi ono obejmować przynajmniej drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu i w razie konieczności wspomagającą terapię substytucyjną krystaloidami i (lub) koloidami. Przed każdą infuzją produktu Removab należy wyleczyć takie stany jak hipowolemia, hipoproteinemia, niedociśnienie, dekompensacja krążenia oraz ostre zaburzenie czynności nerek.

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

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

#### Zaburzenie czynności nerek

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

#### System perfuzyjny

Do podawania produktu Removab można stosować wyłącznie następujące materiały:

- polipropylenowe strzykawki 50 ml
- polietylenowe przewody perfuzyjne o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm
- poliwęglanowe zawory infuzyjne / łączniki rozgałęzione
- cewniki poliuretanowe, poliuretanowe z powłoką silikonową

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania Removab u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu katumaksomabu na reprodukcję zwierząt. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z tego powodu produktu Removab nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy katumaksomab przenika do mleka kobiecego. Konieczne jest podjęcie decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem Removab biorąc pod uwagę korzyść wynikającą z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść wynikającą z leczenia dla kobiety.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych opisanych w tym punkcie analizowano przy użyciu zintegrowanej analizy bezpieczeństwa na podstawie 5 badań klinicznych z udziałem 258 pacjentów w takich wskazaniach jak wodobrzusze nowotworowe (193 pacjentów), zrakowacenie otrzewnej (24 pacjentów) i rak jajnika (41 pacjentów) z dootrzewnowym podawaniem produktu Removab.

U około 90% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania katumaksomabu wymienione według częstości występowania i klasyfikacji układów narządowych. Częstość występowania jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane podczas stosowania katumaksomabu**

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Bardzo często</i>	Limfopenia.
<i>Często</i>	Leukocytoza, anemia, neutrofilia, trombocytemia.
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Często</i>	Tachykardia.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Często</i>	Zawroty głowy.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często</i>	Bóle brzucha*, nudności, wymioty, biegunka.
<i>Często</i>	Niedrożność jelit*, niedrożność przepuszczająca jelit (subileus)*, zaparcia, dyspepsja, rozdęcie brzucha, wzdęcia, zaburzenia gastryczne, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej.
<i>Niezbyt często</i>	Krwotok żołądkowy*, niedrożność jelit z zatkaniem*.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często</i>	Gorączka*, zmęczenie, dreszcze, ból.
<i>Często</i>	Astenia, objawy grypopodobne, ból w klatce piersiowej, obrzęk, pragnienie.
<i>Niezbyt często</i>	Stan zapalny w miejscu podania*, wynaczynienie*.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często</i>	Hiperbilirubinemia, cytolityczne zapalenie wątroby.
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
<i>Często</i>	Zakażenie, rumień stwardniały, zakażenie dróg moczowych.
<i>Niezbyt często</i>	Zakażenie odcewnikowe*, zakażenie skóry*.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Często</i>	Anoreksja, hiponatremia, hipokalcemia, hipokaliemia, hipoproteinemia, odwodnienie, hiperglikemia.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Często</i>	Artralgia, ból pleców, mialgia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Często</i>	Ból głowy, zawroty głowy.

<i>Niezbyt często</i>	Drgawki*.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często</i>	Niepokój, bezsenność.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Często</i>	Oliguria, leukocyturia, proteinuria, hematuria.
<i>Niezbyt często</i>	Ostra niewydolność nerek*.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często</i>	Duszność*, wysięk opłucnowy.
<i>Niezbyt często</i>	Zatorowość płucna*, wysięk opłucnowy*.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Często</i>	Osutka, alergiczne zapalenie skóry, odczyn skórny, rumień, wysypka, nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka.
<i>Niezbyt często</i>	Alergiczne zapalenie skóry*, wysypka*, złuszczenie skóry*, odczyn skórny*.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często</i>	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca.

\*były również zgłaszane jako poważne działania niepożądane.

#### Działania niepożądane, na które należy zwrócić szczególną uwagę

Obowiązują następujące definicje kryteriów CTCAE amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*National Cancer Institute*):

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

#### *Objawy związane z uwalnianiem cytokin:*

Bardzo często zgłaszane, związane z infuzją ostre reakcje wywołane przez uwalnianie cytokin obejmowały gorączkę, nudności, wymioty i dreszcze. Reakcje te były często obserwowane w trakcie i po infuzji produktu Removab z nasileniem stopnia 1. i 2. i były całkowicie przemijające. Zgłaszano z nasileniem stopnia 3. gorączkę (5%), wymioty (3,9%), nudności (2,3%), duszność (1,6%), niedociśnienie tętnicze (1,2%), nadciśnienie tętnicze (0,8%) i dreszcze (0,8%). Duszność i niedociśnienie tętnicze z nasileniem stopnia 4., osobno u jednego pacjenta, były również zgłaszane. Objawy bólowe i gorączkowe można złagodzić lub ich uniknąć poprzez premedykację (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

U 0,8% pacjentów w ciągu 24 godzin po infuzji produktu Removab obserwowano objawy SIRS, takie jak tachykardia i gorączka z nasileniem stopnia 3. i duszność z nasileniem stopnia 4. Reakcje te ustąpiły po leczeniu objawowym.

#### *Bóle brzucha:*

U 48,1% pacjentów zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane, z czego u 9,7% pacjentów osiągnęły nasilenie stopnia 3., ale ustąpiły po leczeniu objawowym.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC09

### Mechanizm działania

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

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

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

### Oddziaływanie farmakodynamiczne

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

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność katumaksomabu wykazano w przeprowadzonym w dwóch grupach, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym (IP-REM-AC-01) z udziałem 258 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM-pozytywnych, z których 170 było przydzielonych losowo do leczenia katumaksomabem. Badanie to porównywało paracentezę i katumaksomab wobec samej paracentezy (grupa kontrolna).

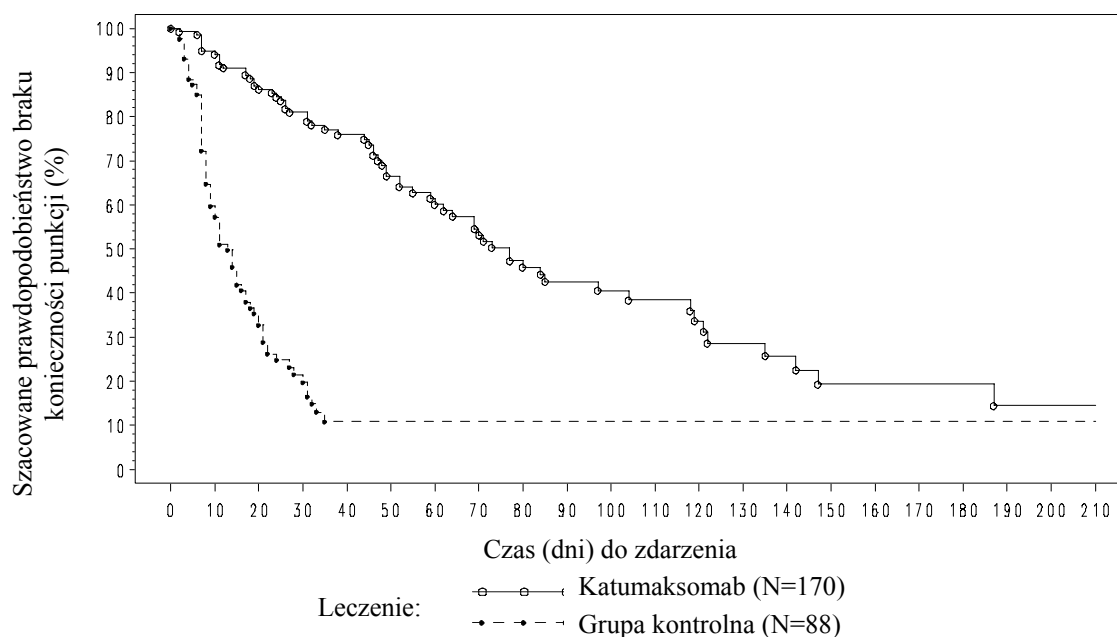
Katumaksomab stosowano u pacjentów, u których standardowe leczenie nie było dostępne lub nie było już możliwe i których stan ogólny według skali Karnofsky'ego wynosił przynajmniej 60. Katumaksomab podawano w czterech infuzjach dootrzewnowych ze zwiększającymi dawkami 10, 20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio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

W tym badaniu pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez punkcji, który był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Wyniki dla czasu przeżycia bez punkcji oraz czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza pod względem mediany i współczynnika ryzyka są przedstawione w Tabeli 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza są przedstawione na Rysunku 1.

**Tabela 2 Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji i czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza) badania IP-REM-AC-01 [95% CI]**

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

**Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza badania IP-REM-AC-01**



N: liczba pacjentów w badanej grupie.

Skuteczność leczenia paracentezą i katumaksomabem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM – pozytywnych była statystycznie znacznie wyższa niż leczenie samą paracentezą pod względem czasu przeżycia bez punkcji i czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza.

Po zakończeniu badania pacjentów obserwowano dalej aż do końca ich życia (faza po zakończeniu badania) w celu oceny całkowitego czasu przeżycia (Tabela 3).



**Tabela 3 Całkowity czas przeżycia badania IP-REM-AC-01 w fazie po zakończeniu badania [95% CI]**

	<b>Paracenteza + katumaksomab (N=170)</b>	<b>Paracenteza (grupa kontrolna) (N=88)</b>
Całkowity czas przeżycia (dni)	72	68
95% CI dla mediany (dni)	[61;98]	[49;81]
Wartość p (test log-rank)	0,0846	
Współczynnik ryzyka (HR)	0,723	
95% CI dla HR	[0,498; 1,048]	

Zaobserwowano pozytywną tendencję w zakresie mediany całkowitego czasu przeżycia po leczeniu katumaksomabem w porównaniu z grupą kontrolną.

### Immunogenność

Indukcja ludzkich przeciwciał przeciw antygenom gryzoni (mysim i (lub) szczurzym) (HAMA/HARA) jest wewnętrznym efektem przeciwciał monoklinalnych gryzoni. Aktualne dane dotyczące katumaksomabu pochodzące z kluczowego badania wykazują, że tylko 5% pacjentów (7/132 pacjentów) miało wynik pozytywny na przeciwciała HAMA przed czwartą infuzją. Przeciwciała HAMA były obecne u 87% pacjentów miesiąc po ostatniej infuzji katumaksomabu. Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące efektów klinicznych obecności przeciwciał HAMA/HARA. Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

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

### Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

18 miesięcy

### *Po rozcieńczeniu*

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

## 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

### Usuwanie

Brak szczególnych wymagań.

### Wymagane materiały i wyposażenie

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

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

Ponadto potrzebne:

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

### Instrukcje dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

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

Powierzchnia zewnętrzna ampułkostrzykawki nie jest sterylna.

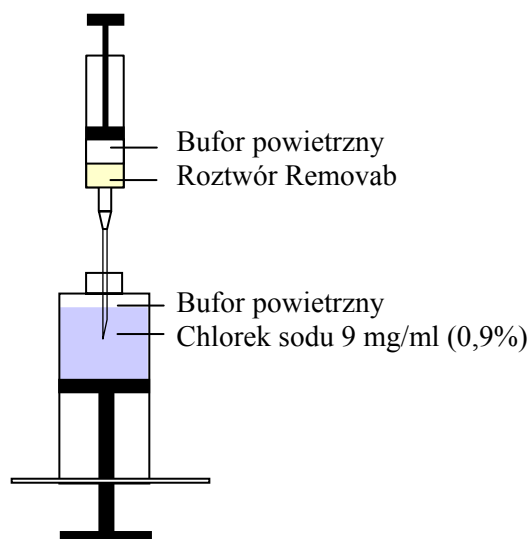
- W zależności od dawki pobrać odpowiednią ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki 50 ml (Tabela 4).
- Zachować dodatkowo przynajmniej 3 ml buforu powietrznego w strzykawce 50 ml.
- Zdjąć wieczko z ampułkostrzykawki z produktem Removab, trzymając strzykawkę z końcówką zwróconą do góry.
- Na ampułkostrzykawkę z produktem Removab nałożyć dołączoną kaniulę. Do każdej strzykawki należy używać nowej kaniuli.
- Włożyć kaniulę z ampułkostrzykawką przez otwór strzykawki 50 ml, tak by kaniula była zanurzona w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (Rysunek 2).
- Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki (koncentrat Removab i bufor powietrzny) z ampułkostrzykawki bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- NIE WOLNO odciągać tłoka w celu przepłukania ampułkostrzykawki, aby uniknąć skażenia i zapewnić pobranie prawidłowej objętości.
- Zamknąć strzykawkę 50 ml wieczkiem i delikatnie nią wstrząsnąć w celu wymieszania roztworu. Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki 50 ml.
- Włożyć strzykawkę 50 ml do pompy infuzyjnej.

**Tabela 4 Przygotowanie roztworu Removab do infuzji dootrzewnej**

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

## Rysunek 2 Ilustracja transferu produktu Removab z ampułkostrzykawką do strzykawki 50 ml

Ampułkostrzykawką



Strzykawka 50 ml

### Sposób podawania:

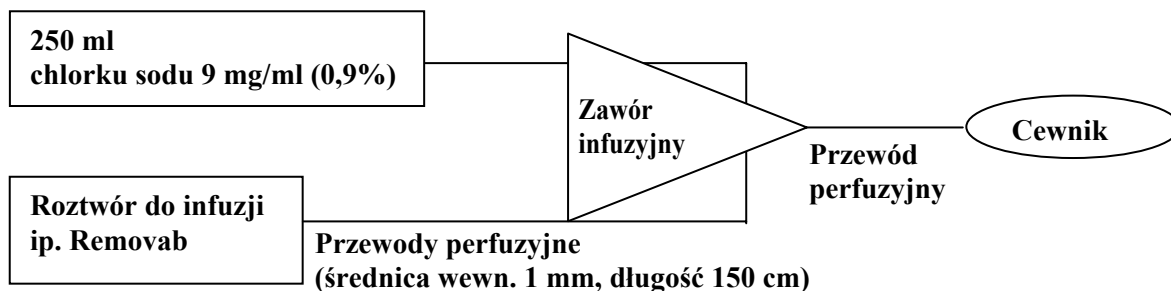
Cewnik do podawania dootrzewnowego powinien być wprowadzony pod kontrolą ultrasonograficzną przez lekarza posiadającego doświadczenie w procedurach dootrzewnowego podawania leków. Cewnik jest stosowany do drenażu płynu puchlinowego oraz infuzji rozcieńczonego produktu Removab i roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zalecane jest pozostawienie cewnika w jamie brzusznej w trakcie całego okresu leczenia. Można go usunąć dzień po ostatniej infuzji.

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

Removab należy podawać dootrzewnowo poprzez stały system pompy infuzyjnej przez 6 godzin w sposób opisany poniżej:

- Zamontować strzykawkę 50 ml zawierającą rozcieńczony roztwór do infuzji Removab w pompie precyzyjnej.
- Podłączony system przewodów perfuzyjnych pompy precyzyjnej napęlić rozcieńczonym roztworem do infuzji Removab. Konieczne jest użycie przewodów perfuzyjnych o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm.
- Podłączyć przewody perfuzyjne z łącznikami rozgałęzionymi.
- Równoległe z każdym podaniem produktu Removab wlać 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez zawór infuzyjny/łącznik rozgałęziony do przewodu perfuzyjnego cewnika.
- Dostosować szybkość pompy do objętości, która ma być podana, oraz czasu infuzji wynoszącego 6 godzin.
- Po zakończeniu infuzji produktu Removab wlać na krótko 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uwolnienia martwej objętości w przewodzie perfuzyjnym.
- Do następnej infuzji cewnik powinien pozostać zamknięty.
- Dzień po ostatniej infuzji należy wykonać drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu. Następnie można usunąć cewnik.

**Rysunek 3 Schematyczna ilustracja zestawu do infuzji**



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

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy  
Tel.: +49 (0)6172 608-2240

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

#### Dawkowanie

Schemat dawkowania produktu Removab obejmuje następujące cztery infuzje dootrzewnowe:

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

Między infuzjami musi być zachowany odstęp przynajmniej dwóch dni. Odstęp między dniami infuzji może być przedłużony w przypadku wystąpienia istotnych działań niepożądanych. Całkowity czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 20 dni. W badaniach klinicznych nie badano obniżenia dawek produktu Removab.

#### Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenie czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenie czynności nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Removab nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### *Pochodzenie etniczne*

Do badań klinicznych nie włączono pacjentów rasy innej niż biała.

#### Sposób podawania

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

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

Przed podaniem produktu Removab należy rozcieńczyć koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Rozcieńczony roztwór do infuzji Removab podaje się następnie dootrzewnowo przez stały system pompy infuzyjnej.

Szczegółowe instrukcje dotyczące rozcieńczania przed podaniem i instrukcje podawania, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

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

#### Objawy związane z uwalnianiem cytokin

Ponieważ uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksycznych jest inicjowane poprzez wiązanie katumaksomabu z komórkami odpornościowymi i nowotworowymi, objawy kliniczne związane z uwalnianiem cytokin, takie jak gorączka, nudności, wymioty i dreszcze, były bardzo często zgłaszane w trakcie i po podawaniu produktu Removab (patrz punkt 4.8). Duszność i niedociśnienie/nadciśnienie tętnicze są często obserwowane. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym przed infuzją produktu Removab zwykle podawano dożylnie 1000 mg paracetamolu w celu kontroli bólu i gorączki. Pomimo tej premedykacji u pacjentów występowały wyżej opisane działania niepożądane o nasileniu do stopnia 3 zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*US National Cancer Institute*). Zalecana jest inna lub dodatkowa standardowa premedykacja lekami przeciwbólowymi/ przeciwozgorączkowymi/ niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*Systemic Inflammatory Response Syndrome/SIRS*), który może również niezbyt często występować z powodu sposobu działania katumaksomabu, rozwija się przeważnie w ciągu 24 godzin po infuzji produktu Removab, z takimi objawami jak gorączka,

tachykardia, szybkie oddychanie i leukocytoza (patrz punkt 4.8). W celu ograniczenia ryzyka właściwa jest standardowa terapia lub premedykacja, np. lekami przeciwbólowymi / przeciwgorączkowymi / niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

#### Bóle brzucha

Często zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane. Ten przemijający efekt jest uważany częściowo za następstwo wykonywanych zabiegów, takich jak dootrzewnowa droga podania.

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

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

#### Ostre infekcje

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

#### Drenaż płynu puchlinowego

Właściwe postępowanie medyczne w zakresie drenażu płynu puchlinowego jest warunkiem koniecznym leczenia produktem Removab, niezbędnym do zapewnienia stabilnej czynności układu krążenia i nerek. Musi ono obejmować przynajmniej drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu i w razie konieczności wspomagającą terapię substytucyjną krystaloidami i (lub) koloidami. Przed każdą infuzją produktu Removab należy wyleczyć takie stany jak hipowolemia, hipoproteinemia, niedociśnienie, dekompensacja krążenia oraz ostre zaburzenie czynności nerek.

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

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

#### Zaburzenie czynności nerek

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

#### System perfuzyjny

Do podawania produktu Removab można stosować wyłącznie następujące materiały:

- polipropylenowe strzykawki 50 ml
- polietylenowe przewody perfuzyjne o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm
- poliwęglanowe zawory infuzyjne / łączniki rozgałęzione
- cewniki poliuretanowe, poliuretanowe z powłoką silikonową

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania Removab u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu katumaksomabu na reprodukcję zwierząt. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z tego powodu produktu Removab nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy katumaksomab przenika do mleka kobiecego. Konieczne jest podjęcie decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem Removab biorąc pod uwagę korzyść wynikającą z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść wynikającą z leczenia dla kobiety.



#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych opisanych w tym punkcie analizowano przy użyciu zintegrowanej analizy bezpieczeństwa na podstawie 5 badań klinicznych z udziałem 258 pacjentów w takich wskazaniach jak wodobrzusze nowotworowe (193 pacjentów), zrakowacenie otrzewnej (24 pacjentów) i rak jajnika (41 pacjentów) z dootrzewnowym podawaniem produktu Removab.

U około 90% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania katumaksomabu wymienione według częstości występowania i klasyfikacji układów narządowych. Częstość występowania jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane podczas stosowania katumaksomabu**

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Bardzo często</i>	Limfopenia.
<i>Często</i>	Leukocytoza, anemia, neutrofilia, trombocytemia.
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Często</i>	Tachykardia.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Często</i>	Zawroty głowy.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często</i>	Bóle brzucha*, nudności, wymioty, biegunka.
<i>Często</i>	Niedrożność jelit*, niedrożność przepuszczająca jelit (subileus)*, zaparcia, dyspepsja, rozdęcie brzucha, wzdęcia, zaburzenia gastryczne, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej.
<i>Niezbyt często</i>	Krwotok żołądkowy*, niedrożność jelit z zatkaniem*.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często</i>	Gorączka*, zmęczenie, dreszcze, ból.
<i>Często</i>	Astenia, objawy grypopodobne, ból w klatce piersiowej, obrzęk, pragnienie.
<i>Niezbyt często</i>	Stan zapalny w miejscu podania*, wynaczynienie*.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często</i>	Hiperbilirubinemia, cytolityczne zapalenie wątroby.
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
<i>Często</i>	Zakażenie, rumień stwardniały, zakażenie dróg moczowych.
<i>Niezbyt często</i>	Zakażenie odcewnikowe*, zakażenie skóry*.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Często</i>	Anoreksja, hiponatremia, hipokalcemia, hipokaliemia, hipoproteinemia, odwodnienie, hiperglikemia.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Często</i>	Artralgia, ból pleców, mialgia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Często</i>	Ból głowy, zawroty głowy.

<i>Niezbyt często</i>	Drgawki*.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często</i>	Niepokój, bezsenność.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Często</i>	Oliguria, leukocyturia, proteinuria, hematuria.
<i>Niezbyt często</i>	Ostra niewydolność nerek*.
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często</i>	Duszność*, wysięk opłucnowy.
<i>Niezbyt często</i>	Zatorowość płucna*, wysięk opłucnowy*.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Często</i>	Osutka, alergiczne zapalenie skóry, odczyn skórny, rumień, wysypka, nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka.
<i>Niezbyt często</i>	Alergiczne zapalenie skóry*, wysypka*, złuszczenie skóry*, odczyn skórny*.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często</i>	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca.

\*były również zgłaszane jako poważne działania niepożądane.

#### Działania niepożądane, na które należy zwrócić szczególną uwagę

Obowiązują następujące definicje kryteriów CTCAE amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (*National Cancer Institute*):

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

#### *Objawy związane z uwalnianiem cytokin:*

Bardzo często zgłaszane, związane z infuzją ostre reakcje wywołane przez uwalnianie cytokin obejmowały gorączkę, nudności, wymioty i dreszcze. Reakcje te były często obserwowane w trakcie i po infuzji produktu Removab z nasileniem stopnia 1 i 2 i były całkowicie przemijające. Zgłaszano z nasileniem stopnia 3 gorączkę (5%), wymioty (3,9%), nudności (2,3%), duszność (1,6%), niedociśnienie tętnicze (1,2%), nadciśnienie tętnicze (0,8%) i dreszcze (0,8%). Duszność i niedociśnienie tętnicze z nasileniem stopnia 4, osobno u jednego pacjenta, były również zgłaszane. Objawy bólowe i gorączkowe można złagodzić lub ich uniknąć poprzez premedykację (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

U 0,8% pacjentów w ciągu 24 godzin po infuzji produktu Removab obserwowano objawy SIRS, takie jak tachykardia i gorączka z nasileniem stopnia 3 i duszność z nasileniem stopnia 4. Reakcje te ustąpiły po leczeniu objawowym.

#### *Bóle brzucha:*

U 48,1% pacjentów zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane, z czego u 9,7% pacjentów osiągnęły nasilenie stopnia 3, ale ustąpiły po leczeniu objawowym.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC09

### Mechanizm działania

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

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

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

### Oddziaływanie farmakodynamiczne

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

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność katumaksomabu wykazano w przeprowadzonym w dwóch grupach, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym (IP-REM-AC-01) z udziałem 258 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM-pozytywnych, z których 170 było przydzielonych losowo do leczenia katumaksomabem. Badanie to porównywało paracentezę i katumaksomab wobec samej paracentezy (grupa kontrolna).

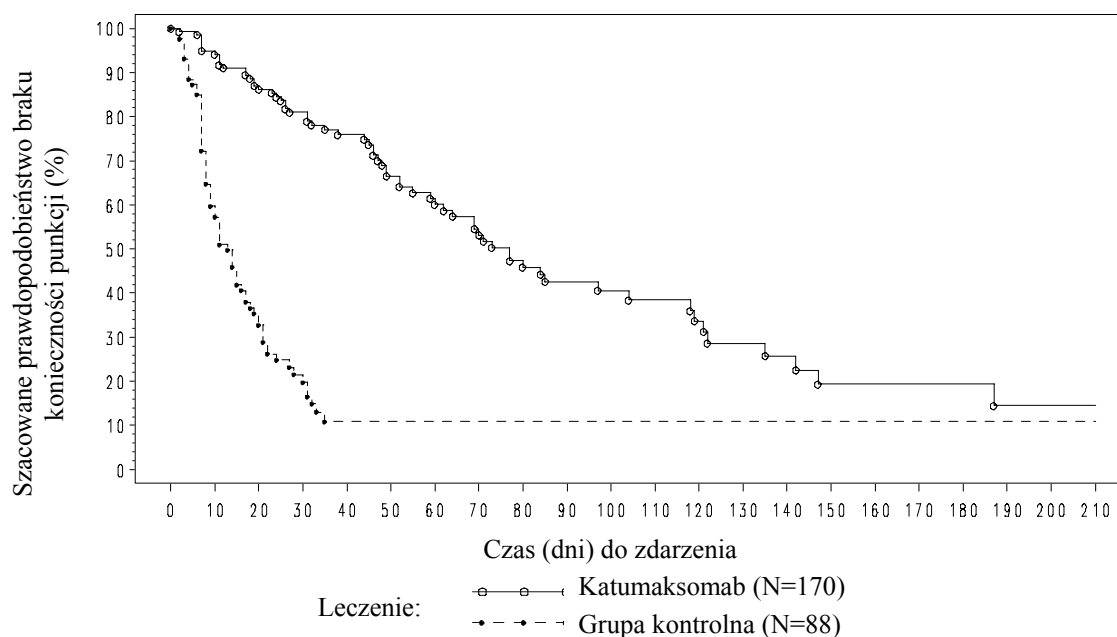
Katumaksomab stosowano u pacjentów, u których standardowe leczenie nie było dostępne lub nie było już możliwe i których stan ogólny według skali Karnofsky'ego wynosił przynajmniej 60. Katumaksomab podawano w czterech infuzjach dootrzewnowych ze zwiększającymi dawkami 10, 20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio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

W tym badaniu pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez punkcji, który był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub śmierci, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Wyniki dla czasu przeżycia bez punkcji oraz czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza pod względem mediany i współczynnika ryzyka są przedstawione w Tabeli 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza są przedstawione na Rysunku 1.

**Tabela 2 Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji i czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza) badania IP-REM-AC-01 [95% CI]**

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

**Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza badania IP-REM-AC-01**



N: liczba pacjentów w badanej grupie.

Skuteczność leczenia paracentezą i katumaksomabem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM-pozytywnych była statystycznie znacznie wyższa niż leczenie samą paracentezą pod względem czasu przeżycia bez punkcji i czasu do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza.

Po zakończeniu badania pacjentów obserwowano dalej aż do końca ich życia (faza po zakończeniu badania) w celu oceny całkowitego czasu przeżycia (Tabela 3).

**Tabela 3 Całkowity czas przeżycia badania IP-REM-AC-01 w fazie po zakończeniu badania [95% CI]**

	<b>Paracenteza + katumaksomab (N=170)</b>	<b>Paracenteza (grupa kontrolna) (N=88)</b>
Całkowity czas przeżycia (dni)	72	68
95% CI dla mediany (dni)	[61;98]	[49;81]
Wartość p (test log-rank)	0,0846	
Współczynnik ryzyka (HR)	0,723	
95% CI dla HR	[0,498; 1,048]	

Zaobserwowano pozytywną tendencję w zakresie mediany całkowitego czasu przeżycia po leczeniu katumaksomabem w porównaniu z grupą kontrolną.

### Immunogenność

Indukcja ludzkich przeciwciał przeciw antygenom gryzoni (mysim i (lub) szczurzym) (HAMA/HARA) jest wewnętrznym efektem przeciwciał monoklonalnych gryzoni. Aktualne dane dotyczące katumaksomabu pochodzące z kluczowego badania wykazują, że tylko 5% pacjentów (7/132 pacjentów) miało wynik pozytywny na przeciwciała HAMA przed czwartą infuzją. Przeciwciała HAMA były obecne u 87% pacjentów miesiąc po ostatniej infuzji katumaksomabu. Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące efektów klinicznych obecności przeciwciał HAMA/HARA. Nie obserwowano reakcji nadwrażliwości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

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

### Specjalne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

18 miesięcy

### *Po rozcieńczeniu*

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

## 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

### Usuwanie

Brak szczególnych wymagań.

### Wymagane materiały i wyposażenie

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

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

Ponadto potrzebne:

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

### Instrukcje dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

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

Powierzchnia zewnętrzna ampułko-strzykawki nie jest sterylna.

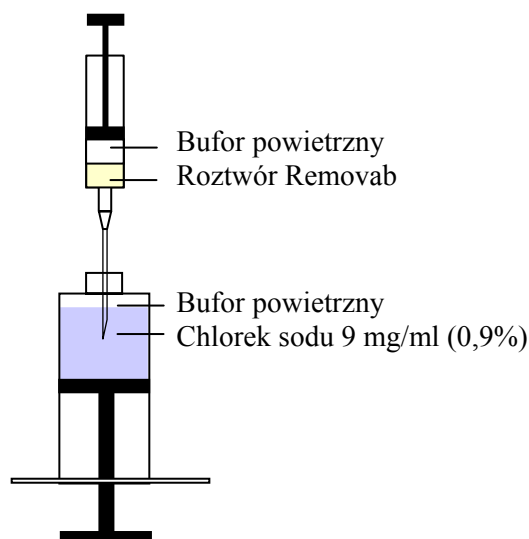
- W zależności od dawki pobrać odpowiednią ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki 50 ml (Tabela 4).
- Zachować dodatkowo przynajmniej 3 ml buforu powietrznego w strzykawce 50 ml.
- Zdjąć wieczko z ampułko-strzykawki z produktem Removab, trzymając strzykawkę z końcówką zwróconą do góry.
- Na ampułko-strzykawkę z produktem Removab nałożyć dołączoną kaniulę. Do każdej strzykawki należy używać nowej kaniuli.
- Włożyć kaniulę z ampułko-strzykawką przez otwór strzykawki 50 ml, tak by kaniula była zanurzona w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (Rysunek 2).
- Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki (koncentrat Removab i bufor powietrzny) z ampułko-strzykawki bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- NIE WOLNO odciągać tłoka w celu przepłukania ampułko-strzykawki, aby uniknąć skażenia i zapewnić pobranie prawidłowej objętości.
- Zamknąć strzykawkę 50 ml wieczkiem i delikatnie nią wstrząsnąć w celu wymieszania roztworu. Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki 50 ml.
- Włożyć strzykawkę 50 ml do pompy infuzyjnej.

**Tabela 4 Przygotowanie roztworu Removab do infuzji dootrzewnowej**

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

## Rysunek 2 Ilustracja transferu produktu Removab z ampulko-strzykawką do strzykawką 50 ml

Ampulko-strzykawka



Strzykawka 50 ml

### Sposób podawania:

Cewnik do podawania dootrzewnowego powinien być wprowadzony pod kontrolą ultrasonograficzną przez lekarza posiadającego doświadczenie w procedurach dootrzewnowego podawania leków. Cewnik jest stosowany do drenażu płynu puchlinowego oraz infuzji rozcieńzonego produktu Removab i roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zalecane jest pozostawienie cewnika w jamie brzusznej w trakcie całego okresu leczenia. Można go usunąć dzień po ostatniej infuzji.

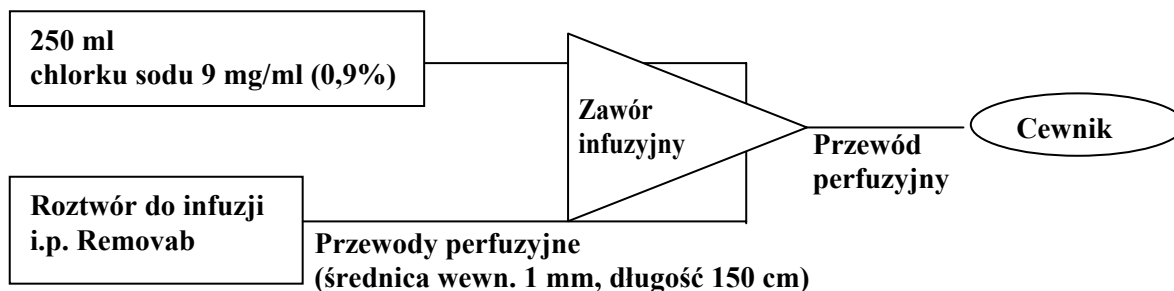
Przed każdym podaniem produktu Removab konieczny jest drenaż płynu puchlinowego przynajmniej do zatrzymania spontanicznego przepływu (patrz punkt 4.4). Następnie należy przed każdym podaniem produktu Removab podać 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań we wlewie dla zapewnienia wspomaganie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

Removab należy podawać dootrzewnowo poprzez stały system pompy infuzyjnej przez 6 godzin w sposób opisany poniżej:

- Zamontować strzykawkę 50 ml zawierającą rozcieńczony roztwór do infuzji Removab w pompie precyzyjnej.
- Podłączony system przewodów perfuzyjnych pompy precyzyjnej napęlić rozcieńczonym roztworem do infuzji Removab. Konieczne jest użycie przewodów perfuzyjnych o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm.
- Podłączyć przewody perfuzyjne z łącznikami rozgałęzionymi.
- Równoległe z każdym podaniem produktu Removab wlać 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez zawór infuzyjny/łącznik rozgałęziony do przewodu perfuzyjnego cewnika.
- Dostosować szybkość pompy do objętości, która ma być podana, oraz czasu infuzji wynoszącego 6 godzin.
- Po zakończeniu infuzji produktu Removab wlać na krótko 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uwolnienia martwej objętości w przewodzie perfuzyjnym.
- Do następnej infuzji cewnik powinien pozostać zamknięty.
- Dzień po ostatniej infuzji należy wykonać drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu. Następnie można usunąć cewnik.



**Rysunek 3 Schematyczna ilustracja zestawu do infuzji**



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

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy  
Tel.: +49 (0)6172 608-2240

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

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

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
  
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**

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

### Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### **• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

### **• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

### **• INNE WARUNKI**

#### *System monitorowania bezpieczeństwa stosowania*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zagwarantować wdrożenie i funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania, jak opisano w wersji 3.1 przedstawionej w module 1.8.1. we wniosku o dopuszczenie do obrotu, przed wprowadzeniem produktu do obrotu oraz podczas pozostawania produktu w obrocie.

#### *Plan zarządzania ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania wyszczególnionych w Planie monitorowania bezpieczeństwa stosowania, jak uzgodniono w wersji 5.0 Planu zarządzania ryzykiem przedstawionej w module 1.8.2 we wniosku o dopuszczenie do obrotu oraz wszystkich późniejszych aktualizacji Planu zarządzania ryzykiem uzgodnionych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Według Wytycznych CHMP dotyczących systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi zaktualizowany Plan zarządzania ryzykiem powinien być przedłożony razem z następnym Okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Dodatkowo zaktualizowany Plan zarządzania ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku otrzymania nowej informacji, która może mieć wpływ na aktualną Specyfikację bezpieczeństwa, Plan monitorowania bezpieczeństwa stosowania lub działania zmniejszające ryzyko
- w ciągu 60 dni po osiągnięciu ważnego punktu monitorowania bezpieczeństwa stosowania lub zmniejszania ryzyka
- na żądanie EMEA

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Kartonik: Removab 10 mikrogramów**

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

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

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

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

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

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

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

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

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem



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

**Blister: Removab 10 mikrogramów**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Removab 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Biotech GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1 ampułkostrzykawka.

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

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampułkostrzykawka: Removab 10 mikrogramów**

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

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

0,1 ml

**6. INNE**

Fresenius Biotech GmbH

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Kartonik: Removab 50 mikrogramów**

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

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

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

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

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

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

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

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

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

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

**Blister: Removab 50 mikrogramów**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Removab 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
katumaksomab

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Fresenius Biotech GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

1 ampułkostrzykawka.

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

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampułkostrzykawka: Removab 50 mikrogramów**

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

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

0,5 ml

**6. INNE**

Fresenius Biotech GmbH

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

#### Spis treści ulotki:

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

## 1. CO TO JEST LEK REMOVAB I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

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

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU REMOVAB

#### Kiedy nie stosować leku Removab

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na katumaksomab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Removab (patrz punkt 6)
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na białka gryzoni (szczurze i (lub) mysie)

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Removab

Ważne jest, aby poinformować lekarza o występowaniu jakiegokolwiek z niżej wymienionych dolegliwości:

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

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



Przed rozpoczęciem stosowania leku Removab lekarz sprawdzi:

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

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

#### **Stosowanie leku Removab z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie wolno stosować leku Removab w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjentka jest w ciąży, istnieje takie podejrzenie lub pacjentka planuje zajść w ciążę.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Removab na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeśli jednak u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane jak zawroty głowy lub dreszcze w trakcie lub po podaniu, nie wolno prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia objawów.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK REMOVAB**

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

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

Na czas całego leczenia cewnik jest umieszczany w jamie brzusznej pacjenta (dootrzewnowo), aż do dnia po ostatniej infuzji.

Lek Removab jest podawany w 4 infuzjach dootrzewnowych ze zwiększającą dawką (10, 20, 50 i 150 mikrogramów), rozdzielonych przynajmniej 2-dniową przerwą.

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

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

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

Działania niepożądane występują z określoną częstością, która jest zdefiniowana w następujący sposób:

- bardzo często: występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
- rzadko: występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

#### **Poważne działania niepożądane**

Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być poważne i mogą wymagać leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych poważnych działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Bardzo częste poważne działania niepożądane:

- Bóle brzucha
- Gorączka

Częste poważne działania niepożądane:

- Bóle brzucha z towarzyszącymi trudnościami w oddawaniu stolca
- Zadyszka

Niezbyt częste poważne działania niepożądane:

- Bardzo szybkie bicie serca, gorączka, zadyszka, uczucie omdlenia lub zawrotu głowy w ciągu 24 godzin po infuzji.
- Niedrożność jelit
- Krwawienie w żołądku, objawiające się wymiotowaniem krwią lub oddawaniem czerwonego lub czarnego stolca
- Stan zapalny i ból lub pieczenie i kłucie w okolicy wokół cewnika
- Zakażenie skóry
- Drgawki
- Problemy płucne, w tym skrzep krwi w płucach lub nagromadzenie płynu wokół płuc, powodujące ból w klatce piersiowej i brak tchu
- Ciężkie reakcje skórne, takie jak łuszczenie skóry, wysypka i wrażliwa skóra
- Poważne problemy z nerkami

**Inne działania niepożądane**

Bardzo częste działania niepożądane:

- Nudności, wymioty i biegunka
- Zmęczenie, ból i dreszcze
- Zmniejszenie liczby białych krwinek.

Częste działania niepożądane:

- Zwiększenie liczby białych krwinek
- Zwiększenie liczby czynników krzepnięcia krwi
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- Zmniejszenie stężenia wapnia, potasu i sodu we krwi
- Zmniejszenie stężenia białka we krwi
- Wysokie stężenie cukru we krwi
- Bardzo szybkie bicie serca
- Wrażenie wirowania
- Zaparcia, niestrawność, problemy żołądkowe, zgaga, oddawanie wiatrów i owrzodzenie ust
- Objawy grypopodobne
- Zatrzymywanie płynów
- Zawroty lub ból głowy
- Ból w klatce piersiowej
- Wzmoczone pocenie, pragnienie i osłabienie
- Problemy z wątrobą i zażółcenie skóry (żółtaczką)
- Infekcje, w tym zakażenia pęcherza
- Guzki pod skórą z tyłu nóg, które mogą zamieniać się w otwarte rany i pozostawiać blizny
- Zwiększenie stężenia białka lub białych krwinek w moczu
- Utrata apetytu
- Odwodnienie
- Ból pleców, mięśni i stawów
- Uczucie niepokoju i trudności ze snaniem
- Oddawanie małych ilości moczu lub krwi w moczu

- Zaczerwienienie skóry, swędząca wysypka, pokrzywka, wrażliwa skóra lub nagła, rozległa wysypka
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- Nagłe zaczerwienienie twarzy i uderzenia gorąca

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK REMOVAB

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Removab po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Removab

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

### Jak wygląda lek Removab i co zawiera opakowanie

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

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

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

**Data zatwierdzenia ulotki:** {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

---

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

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

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

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

#### Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

#### Spis treści ulotki:

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

## 1. CO TO JEST LEK REMOVAB I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

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

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU REMOVAB

#### Kiedy nie stosować leku Removab

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na katumaksomab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Removab (patrz punkt 6)
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na białka gryzoni (szczurze i (lub) mysie)

#### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Removab

Ważne jest, aby poinformować lekarza o występowaniu jakiegokolwiek z niżej wymienionych dolegliwości:

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

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku Removab lekarz sprawdzi:

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

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

### **Stosowanie leku Removab z innymi lekami**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie wolno stosować leku Removab w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjentka jest w ciąży, istnieje takie podejrzenie lub pacjentka planuje zajść w ciążę.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Removab na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jeśli jednak u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane jak zawroty głowy lub dreszcze w trakcie lub po podaniu, nie wolno prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn aż do ustąpienia objawów.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK REMOVAB**

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

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

Na czas całego leczenia cewnik jest umieszczany w jamie brzusznej pacjenta (dootrzewnowo), aż do dnia po ostatniej infuzji.

Lek Removab jest podawany w 4 infuzjach dootrzewnowych ze zwiększającą dawką (10, 20, 50 i 150 mikrogramów), rozdzielonych przynajmniej 2-dniową przerwą.

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

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

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

Działania niepożądane występują z określoną częstością, która jest zdefiniowana w następujący sposób:

- bardzo często: występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- często: występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
- rzadko: występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów
- nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

### **Poważne działania niepożądane**

Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być poważne i mogą wymagać leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych poważnych działań niepożądanych, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Bardzo częste poważne działania niepożądane:

- Bóle brzucha
- Gorączka

Częste poważne działania niepożądane:

- Bóle brzucha z towarzyszącymi trudnościami w oddawaniu stolca
- Zadyszka

Niezbyt częste poważne działania niepożądane:

- Bardzo szybkie bicie serca, gorączka, zadyszka, uczucie omdlenia lub zawrotu głowy w ciągu 24 godzin po infuzji.
- Niedrożność jelit
- Krwawienie w żołądku, objawiające się wymiotowaniem krwią lub oddawaniem czerwonego lub czarnego stolca
- Stan zapalny i ból lub pieczenie i kłucie w okolicy wokół cewnika
- Zakażenie skóry
- Drgawki
- Problemy płucne, w tym skrzep krwi w płucach lub nagromadzenie płynu wokół płuc, powodujące ból w klatce piersiowej i brak tchu
- Ciężkie reakcje skórne, takie jak łuszczenie skóry, wysypka i wrażliwa skóra
- Poważne problemy z nerkami

**Inne działania niepożądane**

Bardzo częste działania niepożądane:

- Nudności, wymioty i biegunka
- Zmęczenie, ból i dreszcze
- Zmniejszenie liczby białych krwinek.

Częste działania niepożądane:

- Zwiększenie liczby białych krwinek
- Zwiększenie liczby czynników krzepnięcia krwi
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- Zmniejszenie stężenia wapnia, potasu i sodu we krwi
- Zmniejszenie stężenia białka we krwi
- Wysokie stężenie cukru we krwi
- Bardzo szybkie bicie serca
- Wrażenie wirowania
- Zaparcia, niestrawność, problemy żołądkowe, zgaga, oddawanie wiatrów i owrzodzenie ust
- Objawy grypopodobne
- Zatrzymywanie płynów
- Zawroty lub ból głowy
- Ból w klatce piersiowej
- Wzmoczone pocenie, pragnienie i osłabienie
- Problemy z wątrobą i zażółcenie skóry (żółtaczką)
- Infekcje, w tym zakażenia pęcherza
- Guzki pod skórą z tyłu nóg, które mogą zamieniać się w otwarte rany i pozostawiać blizny
- Zwiększenie stężenia białka lub białych krwinek w moczu
- Utrata apetytu
- Odwodnienie
- Ból pleców, mięśni i stawów
- Uczucie niepokoju i trudności ze snaniem
- Oddawanie małych ilości moczu lub krwi w moczu

- Zaczerwienienie skóry, swędząca wysypka, pokrzywka, wrażliwa skóra lub nagła, rozległa wysypka
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- Nagłe zaczerwienienie twarzy i uderzenia gorąca

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK REMOVAB

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Removab po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć.

## 6. INNE INFORMACJE

### Co zawiera lek Removab

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

### Jak wygląda lek Removab i co zawiera opakowanie

Removab jest oferowany jako przejrzysty i bezbarwny koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w ampułko-strzykawce z kaniulą. Opakowanie po 1.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Fresenius Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Niemcy

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

**Data zatwierdzenia ulotki:** {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

---

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

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