

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 10 Mikrogramm Catumaxomab* in 0,1 ml Lösung, entsprechend 0,1 mg/ml.

*Monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper (IgG2), gewonnen aus einer Ratte-Maus-Hybrid-Hybridom-Zelllinie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchsichtige, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Removab ist indiziert zur intraperitonealen Behandlung des malignen Aszites bei Erwachsenen mit EpCAM-positiven Karzinomen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Removab ist durch einen Arzt zu überwachen, der in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahren ist.

Dosierung

Vor jeder intraperitonealen Infusion wird die Prämedikation mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Dosierungsschema von Removab umfasst die folgenden vier intraperitonealen Infusionen:

1. Dosis 10 Mikrogramm an Tag 0
2. Dosis 20 Mikrogramm an Tag 3
3. Dosis 50 Mikrogramm an Tag 7
4. Dosis 150 Mikrogramm an Tag 10

Removab muss als intraperitoneale Infusion mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden verabreicht werden. In klinischen Studien wurde eine Infusionsdauer von 3 Stunden und 6 Stunden untersucht. Bei der ersten der vier Dosen kann abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten eine Infusionsdauer von 6 Stunden in Betracht gezogen werden.

Zwischen den Infusionstagen ist ein Intervall von mindestens zwei infusionsfreien Kalendertagen einzuhalten. Im Falle relevanter Nebenwirkungen kann der Abstand zwischen den Infusionen verlängert werden. Insgesamt sollte die Behandlungsdauer jedoch 20 Tage nicht überschreiten.

Nachbeobachtung

Eine angemessene Nachbeobachtung des Patienten nach dem Ende der Removab-Infusion wird empfohlen. In der Zulassungsstudie wurden die Patienten nach jeder Infusion für 24 Stunden nachbeobachtet.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „mittelgradig“ und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zu Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung mit einem höheren Schweregrad als „geringgradig“ liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im zugelassenen Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Removab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Removab ist **ausschließlich** als **intraperitoneale Infusion** zu verabreichen.

Removab darf **nicht** als intraperitonealer Bolus und auch nicht über irgendeine andere Applikationsart als intraperitoneal verabreicht werden.

Hinweise zum anzuwendenden Infusionssystem entnehmen Sie bitte Abschnitt 4.4.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Vor der Applikation von Removab wird das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) verdünnt. Die verdünnte Removab-Infusionslösung wird mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit über ein geeignetes Pumpensystem intraperitoneal infundiert.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen murine Proteine (von Ratte und/oder Maus).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Removab **darf nicht** als Bolus oder auf eine andere Applikationsart als intraperitoneal appliziert werden.

Mit der Zytokinausschüttung assoziierte Symptome

Da durch die Bindung von Catumaxomab an Immunzellen und Tumorzellen die Freisetzung von proinflammatorischen und zytotoxischen Zytokinen ausgelöst wird, sind während und nach der Verabreichung von Removab sehr häufig zytokin-assoziierte klinische Symptome beobachtet worden, z. B. Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost (siehe Abschnitt 4.8). Häufig treten Dyspnoe und Hypo-/Hypertonie auf. In den klinischen Studien an Patienten mit malignem Aszites wurden routinemäßig vor der Removab-Infusion 1.000 mg Paracetamol zur Schmerz- und Fieberkontrolle intravenös verabreicht. Trotz der Prämedikation erreichten die genannten Nebenwirkungen einen CTCAE-Schweregrad von bis zu 3 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des

US National Cancer Institute) (Version 3.0). Andere oder zusätzliche Standard-Prämedikation mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika wird empfohlen.

Das systemische Entzündungssyndrom SIRS, das durch den Wirkmechanismus von Catumaxomab bedingt ebenfalls häufig auftreten kann, entwickelt sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der Removab-Infusion mit Symptomen wie Fieber, Tachykardie, Tachypnoe und Leukozytose (siehe Abschnitt 4.8). Hier sind Standardtherapie oder Prämedikation z. B. mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika zur Begrenzung des Risikos angezeigt.

Bauchschmerzen

Bauchschmerzen wurden häufig als Nebenwirkung gemeldet. Diese vorübergehende Wirkung wird zum Teil als Auswirkung der intraperitonealen Arzneimittelapplikation gewertet.

Leistungsstatus und BMI

Vor Beginn der Removab-Therapie ist ein stabiler Allgemeinzustand mit einem Body-Mass-Index (BMI) von >17 (Bestimmung nach Aszitesdrainage) und einem Karnofsky-Index von >60 erforderlich.

Akute Infektionen

Bei Vorliegen von Faktoren, die mit dem Immunsystem interferieren, insbesondere akuten Infektionen, wird die Anwendung von Removab nicht empfohlen.

Aszitesdrainage

Ein angemessenes medizinisches Vorgehen zur Aszitesdrainage ist Voraussetzung für die Removab-Therapie, um eine stabile Kreislauf- und Nierenfunktion sicherzustellen. Die Behandlung muss mindestens die Aszitesdrainage bis zum Versiegen des spontanen Abflusses oder bis zur Symptombesserung umfassen, außerdem bei Bedarf unterstützende Substitutionstherapie mit Kristalloiden und/oder Kolloiden.

Patienten mit hämodynamischer Insuffizienz, Ödemen oder Hypoproteinämie

Vor jeder Removab-Infusion sollten Blutvolumen, Proteingehalt des Blutes, Blutdruck, Herzfrequenz und Nierenfunktion bestimmt werden. **Zustände wie Hypovolämie, Hypoproteinämie, Hypotonie, Kreislaufdekompensation oder akute Einschränkungen der Nierenfunktion müssen vor jeder Removab-Infusion behoben werden.**

Eingeschränkte Leberfunktion oder Pfortaderthrombose/-obstruktion

Zu Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „mittelgradig“ und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zu Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „geringgradig“ liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Catumaxomab bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Removab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Catumaxomab / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Removab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Removab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Catumaxomab auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Removab hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen infusionsassoziierte Symptome auftreten, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unerwünschten Wirkungen stammen aus einer integrierten Sicherheitsanalyse zu 12 klinischen Studien. 728 Patienten erhielten intraperitoneal Catumaxomab, 293 Patienten als 6-stündige Infusionen und 435 Patienten als 3-stündige Infusionen.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Removab ist durch Symptome im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung und gastrointestinale Reaktionen gekennzeichnet.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung: SIRS, eine Kombination aus Tachykardie, Fieber und/oder Dyspnoe von potenziell lebensbedrohlicher Intensität, kann sich innerhalb von 24 Stunden nach Infusion von Catumaxomab entwickeln und klingt unter symptomatischer Therapie ab. Weitere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen werden mit einer Intensität vom CTCAE-Grad 1 und 2 (US National Cancer Institute, Version 4.0) sehr häufig genannt. Diese Symptome sind Ausdruck des Wirkmechanismus von Catumaxomab und im Allgemeinen vollständig reversibel. Gastrointestinale Reaktionen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind sehr häufig und treten meist mit einem CTCAE-Grad von 1 oder 2 auf, wurden aber auch mit höherem Grad beobachtet und sprechen auf eine adäquate symptomatische Therapie an.

Das Sicherheitsprofil von Catumaxomab ist bei 3-stündiger und 6-stündiger Infusionsdauer im Hinblick auf Art, Häufigkeit und Schweregrad im Allgemeinen vergleichbar. Bei 3-stündiger Verabreichung wurden einige Nebenwirkungen wie Schüttelfrost und Hypotonie (Grad 1/2), Diarrhö (alle Grade) und Müdigkeit (Grad 1/2) häufiger beobachtet.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Wirkungen nach Organklasse aufgeführt. Hierbei gelten folgende Häufigkeitsbezeichnungen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 1 Bei mit Catumaxomab behandelten Patienten beschriebene unerwünschte Wirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Infektionen.

<i>Gelegentlich</i>	Erythema induratum*, katheterassoziierte Infektionen*.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Häufig</i>	Anämie*, Lymphopenie, Leukozytose, Neutrophilie.
<i>Gelegentlich</i>	Thrombozytopenie*, Koagulopathie*.
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Häufig</i>	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom*, Überempfindlichkeit*.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig</i>	Appetitminderung* / Anorexie, Dehydrierung*, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie*, Hypokalzämie*, Hypoproteinämie.
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Angst, Schlaflosigkeit.
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen, Benommenheit.
<i>Gelegentlich</i>	Krampfanfälle*.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Häufig</i>	Vertigo.
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Tachykardie*, einschließlich Sinustachykardie.
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Hypotonie*, Hypertonie*, Hautröte.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Dyspnoe*, Pleuraerguss*, Husten.
<i>Gelegentlich</i>	Lungenembolie*, Hypoxie*.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	Bauchschmerzen*, Übelkeit*, Erbrechen*, Diarrhö*.
<i>Häufig</i>	Obstipation*, Dyspepsie, Bauchaufblähung, Subileus*, Flatulenz, Magenerkrankung, Ileus*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundtrockenheit.
<i>Gelegentlich</i>	Gastrointestinale Blutungen*, Darmobstruktion*.
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Cholangitis*, Hyperbilirubinämie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag*, Erythem*, Hyperhidrose, Pruritus.
<i>Gelegentlich</i>	Hautreaktionen*, allergische Dermatitis*.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Häufig</i>	Proteinurie.
<i>Gelegentlich</i>	Akute Niereninsuffizienz*.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Sehr häufig</i>	Fieber*, Müdigkeit*, Schüttelfrost*.
<i>Häufig</i>	Schmerzen, Asthenie*, Systemisches Entzündungssyndrom*, Ödeme, einschließlich periphere Ödeme*, Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands*, Schmerzen im Brustraum, grippeähnliches Syndrom, Unwohlsein*, Erythem an der Kathetereintrittsstelle.
<i>Gelegentlich</i>	Extravasation*, Entzündung an der Applikationsstelle*.

* wurden auch als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen gemeldet

Unterstrichen: siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Es gelten die folgenden Definitionen der Schweregrade nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* des US National Cancer Institute) (Version 4.0):

CTCAE-Schweregrad 1 = geringgradig, CTCAE-Schweregrad 2 = mittelgradig, CTCAE-Schweregrad 3 = hochgradig, CTCAE-Schweregrad 4 = lebensbedrohlich

Mit der Zytokinausschüttung assoziierte Symptome höherer Intensitäten

Bei 5,1 % der Patienten erreichte Fieber einen CTCAE-Grad von 3. Gleiches gilt für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,0 %), Schüttelfrost (0,8 %), Übelkeit (3,4 %), Erbrechen (4,4 %), Dyspnoe (1,6 %) und Hypo-/Hypertonie (2,1 % / 0,8 %). Bei einem Patienten (0,1 %) wurde eine Dyspnoe und bei 3 Patienten (0,4 %) eine Hypotonie vom CTCAE-Grad 4 beschrieben. Schmerzen und Fieber lassen sich durch Prämedikation abmildern oder verhindern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Systemisches Entzündungssyndrom (SIRS)

Bei 3,8 % der Patienten traten innerhalb von 24 Stunden nach Catumaxomab-Infusion Symptome eines SIRS auf. Bei drei Patienten (0,4 %) wurde eine Intensität vom CTCAE-Grad 4 beobachtet. Diese Reaktionen klangen unter symptomatischer Behandlung ab.

Bauchschmerzen

Bei 43,7 % der Patienten wurden Bauchschmerzen als unerwünschte Wirkung gemeldet, die bei 8,2 % der Patienten Schweregrad 3 erreichten, unter symptomatischer Behandlung jedoch abklangen.

Leberenzyme

Nach Verabreichung von Removab wurden häufig vorübergehende Anstiege von Leberenzymwerten beobachtet. Die Veränderungen der Laborparameter besaßen im Allgemeinen keine klinische Relevanz, und in den meisten Fällen wurden nach Beendigung der Behandlung die Ausgangswerte wieder erreicht.

Weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen sind nur im Fall eines klinisch relevanten oder persistierenden Anstiegs in Betracht zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, die mit einer höheren Dosis Catumaxomab als empfohlen behandelt wurden, stieg die Anzahl an schweren unerwünschten Wirkungen (Schweregrad 3).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; monoklonale Antikörper, ATC- Code: L01XC09

Wirkmechanismus

Catumaxomab ist ein trifunktionaler, monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper, der spezifisch gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) und das CD3-Antigen gerichtet ist. Das EpCAM-Antigen ist auf den meisten Karzinomzellen überexprimiert (Tabelle 2). CD3 ist auf reifen T-Lymphozyten als Bestandteil des T-Zell-Rezeptors exprimiert. Eine dritte funktionelle Bindungsstelle in der Fc-Region von Catumaxomab ermöglicht die Interaktion mit akzessorischen Immunzellen über die Fcγ-Rezeptoren.

Infolge der Bindungseigenschaften von Catumaxomab werden Tumorzellen, T-Lymphozyten und akzessorische Immunzellen in unmittelbare Nähe zueinander gebracht. Dadurch wird eine

koordinierte Immunreaktion gegen die Tumorzellen induziert, die verschiedene Mechanismen umfasst wie z. B. Aktivierung von T-Lymphozyten, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) und Phagozytose. Dies führt zur Zerstörung der Tumorzellen.

Tabelle 2 EpCAM-Expression bei den aszitesbildenden Krebsarten mit der höchsten Relevanz

Krebsart	Literaturdaten		Retrospektive Daten aus Studie IP-CAT-AC-03
	Prozentualer Anteil der EpCAM-exprimierenden Tumoren	Prozentualer Anteil EpCAM-positiver Ergüsse	Prozentualer Anteil EpCAM-positiver Ergüsse
Ovarialkarzinom	90-92	79-100	98
Magenkarzinom	96	75-100	100
Kolonkarzinom	100	87-100	100
Pankreaskarzinom	98	83-100	80
Mammakarzinom	45*-81	71-100	86
Endometriumkarzinom	94	100	100

*= lobuläres Mammakarzinom

Pharmakodynamische Wirkungen

Die antitumorale Aktivität von Catumaxomab ist *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen worden. Die wirksame Catumaxomab-vermittelte Abtötung von Tumorzellen wurde *in vitro* sowohl für Zielzellen mit hoher als auch mit geringer Expression des EpCAM-Antigens und unabhängig von der Art des Primärtumors beobachtet. *In vivo* wurde die antitumorale Wirksamkeit von Catumaxomab am Ovarialkarzinommodell bei Mäusen mit herabgesetztem Immunstatus bestätigt. Hier wurde die Tumorentwicklung durch die intraperitoneale Behandlung mit Catumaxomab und humanen mononukleären Zellen aus peripherem Blut verzögert.

Klinische Wirksamkeit

Der Nachweis der Wirksamkeit von Catumaxomab erfolgte in zwei klinischen Phase-III-Studien. Patienten nicht-kaukasischen Ursprungs wurden in diese klinischen Studien nicht eingeschlossen.

IP-REM-AC-01

Eine zweiarmige, nicht verblindete randomisierte klinische Zulassungsstudie der Phase II/III mit 258 Patienten mit symptomatischem malignem Aszites infolge eines EpCAM-positiven Karzinoms. 170 dieser Patienten wurden per Randomisierung der Behandlung mit Catumaxomab zugeteilt. In der Studie wurde Parazentese plus Catumaxomab mit Parazentese allein (Kontrolle) verglichen.

Die Behandlung mit Catumaxomab erfolgte bei Patienten, für die keine Standardtherapie zur Verfügung stand oder bei denen diese nicht mehr anwendbar war und die einen Karnofsky-Index von mindestens 60 aufwiesen. Catumaxomab wurde in vier intraperitonealen Infusionen mit steigender Dosierung von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm an Tag 0, 3, 7 und 10 verabreicht (siehe Abschnitt 4.2). In der Zulassungsstudie IP-REM-AC-01 wurden 98,1 % der Patienten stationär behandelt (mediane Aufenthaltsdauer: 11 Tage).

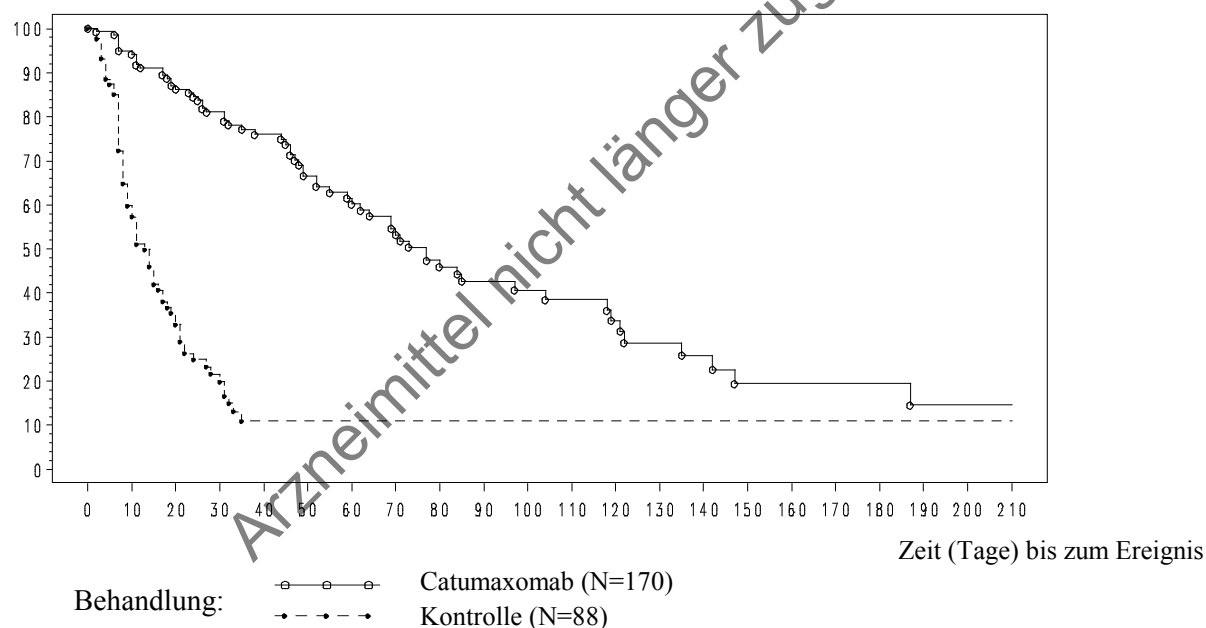
Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt der Studie war die punktionsfreie Überlebenszeit, ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion oder der Zeit bis zum Tod des Patienten, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Ergebnisse hinsichtlich punktionsfreier Überlebenszeit und Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion sind in Tabelle 3 unter Angabe von Median und Hazard Ratio aufgeführt. Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion sind in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3 Daten zur Wirksamkeit (punktionsfreie Überlebenszeit und Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion) in der Studie IP-REM-AC-01

Variable	Parazentese + Catumaxomab (N=170)	Parazentese (Kontrolle) (N=88)
Punktionsfreie Überlebenszeit		
Mediane punktionsfreie Überlebenszeit (Tage)	44	11
95-%-KI für den Median (Tage)	[31; 49]	[9; 16]
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Hazard Ratio (HR)	0,310	
95-%-KI für die HR	[0,228; 0,423]	
Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion		
Mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion (Tage)	77	13
95-%-KI für den Median (Tage)	[62; 104]	[9; 17]
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Hazard Ratio (HR)	0,169	
95-%-KI für die HR	[0,114; 0,251]	

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion in Studie IP-REM-AC-01

Geschätzte Wahrscheinlichkeit, noch punktionsfrei zu sein (%)



N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe

Die Wirksamkeit der Behandlung des durch ein EpCAM-positives Karzinom bedingten malignen Aszites mit Parazentese und Catumaxomab war der alleinigen Parazentese sowohl bezogen auf die punktionsfreie Überlebenszeit als auch auf die Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion statistisch signifikant überlegen.

Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten bis zum Ende ihres Lebens weiter beobachtet, um die Gesamtüberlebenszeit zu beurteilen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Gesamtüberlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase der Studie IP-REM-AC-01

	Parazentese + Catumaxomab (N=170)	Parazentese (Kontrolle) (N=88)
Hazard Ratio (HR)	0,798	
95-%-KI für die HR	[0,606; 1,051]	
6-Monats-Überlebensrate	27,5 %	17,1 %
1-Jahres-Überlebensrate	11,4 %	2,6 %
Mediane Gesamtüberlebenszeit (Tage)	72	71
95-%-KI für den Median (Tage)	[61; 98]	[54; 89]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,1064	

Insgesamt wechselten 45 von 88 Patienten (51 %) der Kontrollgruppe zu einer aktiven Behandlung mit Catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

In dieser konfirmatorischen zweiarmigen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-IIIb-Studie mit 219 Patienten mit epithelialen Karzinomen und symptomatischem malignem Aszites, bei denen eine therapeutische Aszitespunktion durchgeführt werden musste, wurde die Behandlung mit Catumaxomab plus 25 mg Prednisolon als Prämedikation vs. Catumaxomab als Monotherapie untersucht. Catumaxomab wurde in beiden Gruppen in Form von vier 3-stündigen i.p.-Infusionen mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit in Dosen von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm an den Tagen 0, 3, 7 und 10 verabreicht. Die Patientenpopulation war vergleichbar mit derjenigen in der Zulassungsstudie.

Um den Einfluss der Prämedikation mit Prednisolon auf die Sicherheit und Wirksamkeit beurteilen zu können, wurden der primäre Sicherheitsendpunkt „zusammengesetzter Sicherheitsscore“ und der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt „punktionsfreie Überlebenszeit“ untersucht.

Der zusammengesetzte Sicherheitsscore spiegelte die Häufigkeit und den Schweregrad der wichtigsten bekannten unerwünschten Wirkungen, nämlich Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, in beiden Behandlungsgruppen wider. Die Gabe von Prednisolon als Prämedikation führte zu keiner Verminderung dieser unerwünschten Wirkungen.

Beim primären Wirksamkeits-Endpunkt, der punktionsfreien Überlebenszeit, handelte es sich um einen kombinierten Endpunkt aus der Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion oder der Zeit bis zum Tod des Patienten, je nachdem, was zuerst eintrat (identisch mit der Zulassungsstudie).

Tabelle 5 Daten zur Wirksamkeit (punktionsfreie Überlebenszeit und Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion) in der Studie IP-CAT-AC-03

Variable	Catumaxomab + Prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Gepoolte Population (N=219)
Punktionsfreie Überlebenszeit			
Mediane punktionsfreie Überlebenszeit (Tage)	30	37	35
95-%-KI für den Median (Tage)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,402		
Hazard Ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,130		
95-%-KI für die HR	[0,845; 1,511]		
Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion			
Mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion (Tage)	78	102	97
95-%-KI für den Median (Tage)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,599		
Hazard Ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	0,901		
95-%-KI für die HR	[0,608; 1,335]		

Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Gesamtüberlebenszeit (Tabelle 6) untersucht.

Tabelle 6 Gesamtüberlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase der Studie IP-CAT-AC-03

	Catumaxomab + Prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Gepoolte Population (N=219)
Mediane Überlebenszeit (Tage)	124	86	103
95-%-KI für den Median (Tage)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,186		
Hazard Ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,221		
95-%-KI für die HR	[0,907; 1,645]		

Immunogenität

Die Induktion humaner Anti-Maus-/Anti-Ratte-Antikörper (HAMA/HARA) ist ein intrinsischer Effekt der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern murinen Ursprungs. Aktuelle Daten zu Catumaxomab aus der Zulassungsstudie belegen, dass vor der vierten Infusion nur 5,6 % der Patienten (7 von 124 Patienten) HAMA-positiv waren. Einen Monat nach der letzten Infusion lagen bei 94 % der Patienten HAMA vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet. Patienten, die 8 Tage nach der Behandlung mit Catumaxomab HAMA ausbildeten, zeigten in Bezug auf das punktionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nächsten Punktion und die Gesamtüberlebenszeit einen besseren klinischen Verlauf als HAMA-negative Patienten.

In einer Machbarkeitsstudie zur Beurteilung eines zweiten i.p.-Infusionszyklus, bestehend aus 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm Catumaxomab, an 8 Patienten mit malignem Aszites infolge eines Karzinoms (IP-CAT-AC-04) waren zum Zeitpunkt des Screenings in allen verfügbaren Aszites- und Plasmaproben ADA nachweisbar. Die Patienten blieben über die Behandlungs- und Beobachtungsphase hinweg ADA-positiv. Trotz Vorhandenseins von ADA erhielten alle Patienten alle 4 Catumaxomab-Infusionen. Die mediane punktionsfreie Überlebenszeit betrug 47,5 Tage, die mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Punktion 60,0 Tage und die mediane Gesamtüberlebenszeit 406,5 Tage. Bei allen Patienten traten Symptome auf, die mit dem

Wirkmechanismus von Catumaxomab in Zusammenhang standen, wobei das Sicherheitsprofil hinsichtlich der Art der unerwünschten Wirkungen mit dem im ersten i.p.-Behandlungszyklus vergleichbar war. Es wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Catumaxomab während und nach vier intraperitonealen Infusionen von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm Catumaxomab wurden an 13 Patienten mit durch ein EpCAM-positives Karzinom bedingtem, symptomatischem malignem Aszites untersucht.

Innerhalb der Patientenpopulation bestand ein hohes Maß an Variabilität. Das geometrische Mittel der $C_{\max}$ im Plasma betrug rund 0,5 ng/ml (im Bereich von 0–2,3), das geometrische Mittel der Plasma-AUC betrug rund 1,7 Tage*ng/ml (im Bereich von unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) bis 13,5). Das geometrische Mittel der scheinbaren terminalen Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug rund 2,5 Tage (im Bereich von 0,7–17).

Catumaxomab war in der Aszitesflüssigkeit und im Plasma nachweisbar. Die Konzentration stieg bei den meisten Patienten mit der Anzahl der Infusionen und mit der applizierten Dosis. Nach Überschreiten eines Spitzenwertes nach jeder Dosis nahm die Plasmakonzentration tendenziell wieder ab.

Spezielle Patientengruppen

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Anwendung von Catumaxomab im Tiermodell ergab keine Anzeichen von anomaler oder arzneimittelbedingter akuter Toxizität oder Anzeichen für lokale Unverträglichkeit an der Injektions-/Infusionsstelle. Aufgrund der hohen Spezies-Spezifität von Catumaxomab sind diese Ergebnisse jedoch von begrenzter Aussagekraft.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Verdünnung

Die fertig zubereitete Infusionslösung ist für 48 Stunden physikalisch und chemisch stabil, wenn sie bei 2–8 °C gelagert wird, und für 24 Stunden, wenn sie bei Temperaturen bis 25 °C gelagert wird. Aus

mikrobiologischen Gründen sollte das Präparat möglichst sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer der Lagerung während des Gebrauchs sowie die Bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch in der Regel 24 Stunden bei 2-8 °C nicht übersteigen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten, validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze (Glas, Typ I, silikonisiert) mit Kolbenstopfen (Brombutylkautschuk) und Luer-Lock-System (Polypropylen, silikonisiert, und Polycarbonat) mit Spitzen-Schnappdeckel (Styrolbutadienkautschuk) und Kanüle; Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Benötigte Materialien und Ausrüstung:

Für die Verdünnung und Verabreichung von Removab dürfen ausschließlich folgende Materialien eingesetzt werden, da Removab ausschließlich hiermit kompatibel ist:

- 50-ml-Polypropylen-Spritzen
- Polyethylen-Infusionsschläuche von 1 mm Innendurchmesser und 150 cm Länge
- Polycarbonat-Infusionsventile/-Dreizehnhähne
- Polyurethan-Katheter, Polyurethan-Katheter mit Silikonbeschichtung

Außerdem werden benötigt:

- Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %)
- Präzisions-Infusionspumpe

Anleitung zur Verdünnung vor der Applikation

Removab ist ausschließlich durch medizinisches Fachpersonal unter angemessenen aseptischen Bedingungen zuzubereiten.

Die Außenfläche der Fertigspritze ist nicht steril.

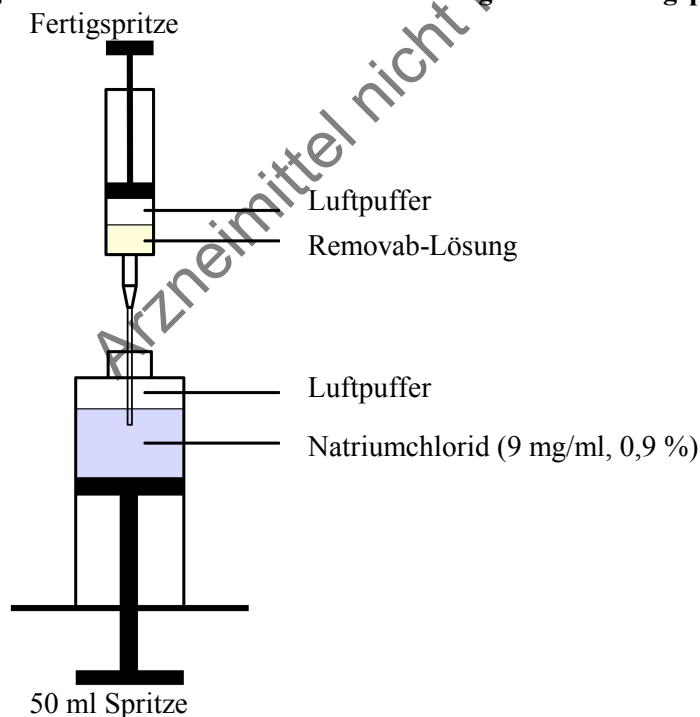
- Je nach Dosis wird die benötigte Menge Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) in eine 50-ml-Spritze aufgezogen (siehe Tabelle 7).
- Mindestens 3 ml zusätzlicher Luftpuffer werden in die 50-ml-Spritze eingeschlossen.
- Der Schnappdeckel wird von der Spitze der Removab-Fertigspritze abgenommen; Die Spritze wird dabei mit der Spitze nach oben gehalten.
- Die zugehörige Kanüle wird auf die Removab-Fertigspritze aufgesetzt. Für jede Spritze wird eine frische Kanüle verwendet.
- Die Kanüle der Fertigspritze wird durch die Öffnung der 50-ml-Spritze geführt, sodass die Kanüle in die Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) eintaucht (Abbildung 2).
- Der gesamte Inhalt der Spritze (Removab-Konzentrat plus Luftpuffer) wird aus der Fertigspritze direkt in die Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) injiziert.

- Der Kolben der Fertigspritze darf NICHT zum Durchspülen zurückgezogen werden, um Kontaminierung zu verhindern und sicherzustellen, dass die korrekte Menge abgegeben wird.
- Die 50-ml-Spritze wird mit einem Schnappdeckel verschlossen und behutsam geschwenkt, um die Lösung zu mischen. Eventuelle Luftblasen werden aus der 50-ml-Spritze entfernt.
- Das abziehbare Klebeetikett, das von der Innenseite des Removab-Umkartons abziehbar ist und mit der Warnung "Verdünntes Removab. Nur zur intraperitonealen Anwendung" beschriftet ist, muss an die 50 ml Spritze für die intraperitoneale Infusion der verdünnten Removab-Lösung geheftet werden. Diese Vorsichtsmaßnahme soll gewährleisten, dass Removab ausschließlich intraperitoneal verabreicht werden darf.
- Die 50-ml-Spritze wird in die Infusionspumpe eingesetzt.

Tabelle 7 Zubereitung der Removab-Lösung zur intraperitonealen Infusion

Infusion Nr./ Dosis	Anzahl benötigter Removab-Fertigspritzen		Gesamtvolumen Removab Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- lösung	Natriumchlorid- Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %)	Endvolumen zur Verabrei- chung
	10- Mikrogramm- Fertigspritze	50- Mikrogramm- Fertigspritze			
1. Infusion/ 10 Mikrogramm	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. Infusion/ 20 Mikrogramm	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. Infusion/ 50 Mikrogramm		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. Infusion/ 150 Mikrogramm		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Abbildung 2 Umfüllen der Removab-Lösung aus der Fertigspritze in die 50-ml-Spritze



Art der Anwendung

Der Katheter für die intraperitoneale Infusion ist unter Ultraschallkontrolle durch einen Arzt zu legen, der Erfahrung mit intraperitonealen Verabreichungsverfahren besitzt. Der Katheter dient sowohl dazu, Aszitesflüssigkeit abzuleiten, als auch dazu, Removab und Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) zu infundieren. Es wird empfohlen, den Katheter während des gesamten

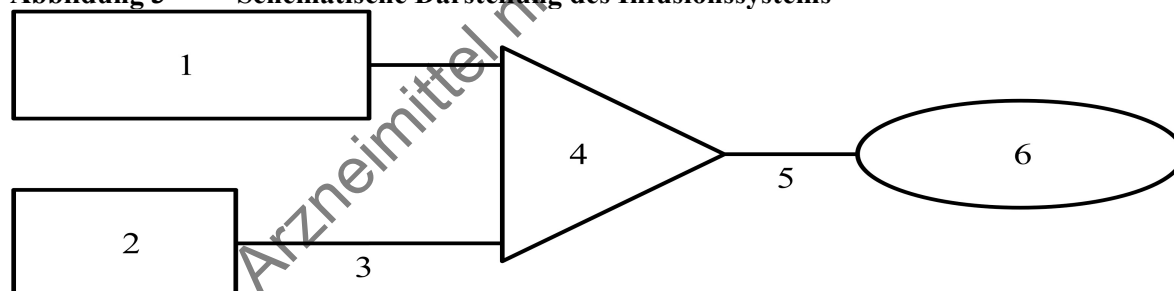
Behandlungszeitraums in der Bauchhöhle zu belassen. Nach der letzten Infusion kann er entfernt werden.

Vor jeder Verabreichung von Removab muss Aszitesflüssigkeit abgeleitet werden, bis der spontane Abfluss versiegt oder bis zur Symptombesserung (siehe Abschnitt 4.4). Anschließend sind 500 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) zu infundieren, um die Verteilung der Antikörper in der Bauchhöhle zu unterstützen.

Removab ist über ein Pumpensystem mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit intraperitoneal über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden zu verabreichen wie nachfolgend beschrieben:

- Die 50-ml-Spritze mit der verdünnten Removab-Infusionslösung wird in die Präzisionspumpe eingesetzt.
- Die an die Präzisionspumpe angeschlossene Infusionsleitung wird mit der verdünnten Removab-Infusionslösung gefüllt. Hierbei ist obligat ein Infusionsschlauch mit einem Innendurchmesser von 1 mm und einer Länge von 150 cm zu verwenden.
- Der Infusionsschlauch wird an den Dreiwegehahn angeschlossen.
- Parallel zu jeder Verabreichung von Removab werden 250 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) durch ein Infusionsventil/einen Dreiwegehahn in die Infusionsleitung des Katheters infundiert.
- Die Pumpgeschwindigkeit wird an das zu verabreichende Volumen und die geplante Infusionsdauer angepasst.
- Wenn die 50-ml-Spritze mit der verdünnten Removab-Infusionslösung leer ist, wird sie bis zum Ende der geplanten Infusionsdauer durch eine 50-ml-Spritze ersetzt, die 20 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) enthält, um das Totvolumen in der Infusionsleitung (etwa 2 ml) unter unveränderten Bedingungen auszuspülen. Die verbleibende Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) kann verworfen werden.
- Der Katheter wird bis zur nächsten Infusion geschlossen gehalten.
- Am Tag nach der letzten Infusion wird eine Aszitesdrainage bis zum Versiegen des spontanen Abflusses durchgeführt. Danach kann der Katheter entfernt werden.

Abbildung 3 Schematische Darstellung des Infusionssystems



- 1 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)**
- 2 Removab-Lösung zur i. p. Infusion**
- 3 Infusionsschlauch (1 mm Innendurchmesser, 150 cm Länge)**
- 4 Infusionsventil**
- 5 Infusionsleitung**
- 6 Katheter**

7. INHABER DER ZULASSUNG

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/512/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Removab 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Catumaxomab* in 0,5 ml Lösung, entsprechend 0,1 mg/ml.

*Monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper (IgG2), gewonnen aus einer Ratte-Maus-Hybrid-Hybridom-Zelllinie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchsichtige, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Removab ist indiziert zur intraperitonealen Behandlung des malignen Aszites bei Erwachsenen mit EpCAM-positiven Karzinomen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Removab ist durch einen Arzt zu überwachen, der in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahren ist.

Dosierung

Vor jeder intraperitonealen Infusion wird die Prämedikation mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Dosierungsschema von Removab umfasst die folgenden vier intraperitonealen Infusionen:

1. Dosis 10 Mikrogramm an Tag 0
2. Dosis 20 Mikrogramm an Tag 3
3. Dosis 50 Mikrogramm an Tag 7
4. Dosis 150 Mikrogramm an Tag 10

Removab muss als intraperitoneale Infusion mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden verabreicht werden. In klinischen Studien wurde eine Infusionsdauer von 3 Stunden und 6 Stunden untersucht. Bei der ersten der vier Dosen kann abhängig vom Gesundheitszustand des Patienten eine Infusionsdauer von 6 Stunden in Betracht gezogen werden.

Zwischen den Infusionstagen ist ein Intervall von mindestens zwei infusionsfreien Kalendertagen einzuhalten. Im Falle relevanter Nebenwirkungen kann der Abstand zwischen den Infusionen verlängert werden. Insgesamt sollte die Behandlungsdauer jedoch 20 Tage nicht überschreiten.

Nachbeobachtung

Eine angemessene Nachbeobachtung des Patienten nach dem Ende der Removab-Infusion wird empfohlen. In der Zulassungsstudie wurden die Patienten nach jeder Infusion für 24 Stunden nachbeobachtet.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „mittelgradig“ und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zu Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung mit einem höheren Schweregrad als „geringgradig“ liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im zugelassenen Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Removab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Removab ist **ausschließlich** als **intraperitoneale Infusion** zu verabreichen.

Removab darf **nicht** als intraperitonealer Bolus und auch nicht über irgendeine andere Applikationsart als intraperitoneal verabreicht werden.

Hinweise zum anzuwendenden Infusionssystem entnehmen Sie bitte Abschnitt 4.4.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Vor der Applikation von Removab wird das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) verdünnt. Die verdünnte Removab-Infusionslösung wird mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit über ein geeignetes Pumpensystem intraperitoneal infundiert.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen murine Proteine (von Ratte und/oder Maus).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Removab **darf nicht** als Bolus oder auf eine andere Applikationsart als intraperitoneal appliziert werden.

Mit der Zytokinausschüttung assoziierte Symptome

Da durch die Bindung von Catumaxomab an Immunzellen und Tumorzellen die Freisetzung von proinflammatorischen und zytotoxischen Zytokinen ausgelöst wird, sind während und nach der Verabreichung von Removab sehr häufig zytokin-assoziierte klinische Symptome beobachtet worden, z. B. Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost (siehe Abschnitt 4.8). Häufig treten Dyspnoe und Hypo-/Hypertonie auf. In den klinischen Studien an Patienten mit malignem Aszites wurden routinemäßig vor der Removab-Infusion 1.000 mg Paracetamol zur Schmerz- und Fieberkontrolle intravenös verabreicht. Trotz der Prämedikation erreichten die genannten Nebenwirkungen einen CTCAE-Schweregrad von bis zu 3 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des

US National Cancer Institute) (Version 3.0). Andere oder zusätzliche Standard-Prämedikation mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika wird empfohlen.

Das systemische Entzündungssyndrom SIRS, das durch den Wirkmechanismus von Catumaxomab bedingt ebenfalls häufig auftreten kann, entwickelt sich in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der Removab-Infusion mit Symptomen wie Fieber, Tachykardie, Tachypnoe und Leukozytose (siehe Abschnitt 4.8). Hier sind Standardtherapie oder Prämedikation z. B. mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika zur Begrenzung des Risikos angezeigt.

Bauchschmerzen

Bauchschmerzen wurden häufig als Nebenwirkung gemeldet. Diese vorübergehende Wirkung wird zum Teil als Auswirkung der intraperitonealen Arzneimittelapplikation gewertet.

Leistungsstatus und BMI

Vor Beginn der Removab-Therapie ist ein stabiler Allgemeinzustand mit einem Body-Mass-Index (BMI) von >17 (Bestimmung nach Aszitesdrainage) und einem Karnofsky-Index von >60 erforderlich.

Akute Infektionen

Bei Vorliegen von Faktoren, die mit dem Immunsystem interferieren, insbesondere akuten Infektionen, wird die Anwendung von Removab nicht empfohlen.

Aszitesdrainage

Ein angemessenes medizinisches Vorgehen zur Aszitesdrainage ist Voraussetzung für die Removab-Therapie, um eine stabile Kreislauf- und Nierenfunktion sicherzustellen. Die Behandlung muss mindestens die Aszitesdrainage bis zum Versiegen des spontanen Abflusses oder bis zur Symptombesserung umfassen, außerdem bei Bedarf unterstützende Substitutionstherapie mit Kristalloiden und/oder Kolloiden.

Patienten mit hämodynamischer Insuffizienz, Ödemen oder Hypoproteinämie

Vor jeder Removab-Infusion sollten Blutvolumen, Proteingehalt des Blutes, Blutdruck, Herzfrequenz und Nierenfunktion bestimmt werden. **Zustände wie Hypovolämie, Hypoproteinämie, Hypotonie, Kreislaufdekompensation oder akute Einschränkungen der Nierenfunktion müssen vor jeder Removab-Infusion behoben werden.**

Eingeschränkte Leberfunktion oder Pfortaderthrombose/-obstruktion

Zu Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „mittelgradig“ und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Zu Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „geringgradig“ liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Catumaxomab bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Removab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Catumaxomab / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Removab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Removab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Catumaxomab auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Removab hat geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen infusionsassoziierte Symptome auftreten, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unerwünschten Wirkungen stammen aus einer integrierten Sicherheitsanalyse zu 12 klinischen Studien. 728 Patienten erhielten intraperitoneal Catumaxomab, 293 Patienten als 6-stündige Infusionen und 435 Patienten als 3-stündige Infusionen.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Removab ist durch Symptome im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung und gastrointestinale Reaktionen gekennzeichnet.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung: SIRS, eine Kombination aus Tachykardie, Fieber und/oder Dyspnoe von potenziell lebensbedrohlicher Intensität, kann sich innerhalb von 24 Stunden nach Infusion von Catumaxomab entwickeln und klingt unter symptomatischer Therapie ab. Weitere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen werden mit einer Intensität vom CTCAE-Grad 1 und 2 (US National Cancer Institute, Version 4.0) sehr häufig genannt. Diese Symptome sind Ausdruck des Wirkmechanismus von Catumaxomab und im Allgemeinen vollständig reversibel. Gastrointestinale Reaktionen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind sehr häufig und treten meist mit einem CTCAE-Grad von 1 oder 2 auf, wurden aber auch mit höherem Grad beobachtet und sprechen auf eine adäquate symptomatische Therapie an.

Das Sicherheitsprofil von Catumaxomab ist bei 3-stündiger und 6-stündiger Infusionsdauer im Hinblick auf Art, Häufigkeit und Schweregrad im Allgemeinen vergleichbar. Bei 3-stündiger Verabreichung wurden einige Nebenwirkungen wie Schüttelfrost und Hypotonie (Grad 1/2), Diarrhö (alle Grade) und Müdigkeit (Grad 1/2) häufiger beobachtet.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Wirkungen nach Organklasse aufgeführt. Hierbei gelten folgende Häufigkeitsbezeichnungen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 1 Bei mit Catumaxomab behandelten Patienten beschriebene unerwünschte Wirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Infektionen.

<i>Gelegentlich</i>	Erythema induratum*, katheterassoziierte Infektionen*.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Häufig</i>	Anämie*, Lymphopenie, Leukozytose, Neutrophilie.
<i>Gelegentlich</i>	Thrombozytopenie*, Koagulopathie*.
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Häufig</i>	Zytokin-Freisetzungs-Syndrom*, Überempfindlichkeit*.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig</i>	Appetitminderung* / Anorexie, Dehydrierung*, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie*, Hypokalzämie*, Hypoproteinämie.
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Angst, Schlaflosigkeit.
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen, Benommenheit.
<i>Gelegentlich</i>	Krampfanfälle*.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Häufig</i>	Vertigo.
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Tachykardie*, einschließlich Sinustachykardie.
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Hypotonie*, Hypertonie*, Hautröte.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Dyspnoe*, Pleuraerguss*, Husten.
<i>Gelegentlich</i>	Lungenembolie*, Hypoxie*.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	Bauchschmerzen*, Übelkeit*, Erbrechen*, Diarrhö*.
<i>Häufig</i>	Obstipation*, Dyspepsie, Bauchaufblähung, Subileus*, Flatulenz, Magenerkrankung, Ileus*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundtrockenheit.
<i>Gelegentlich</i>	Gastrointestinale Blutungen*, Darmobstruktion*.
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Cholangitis*, Hyperbilirubinämie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag*, Erythem*, Hyperhidrose, Pruritus.
<i>Gelegentlich</i>	Hautreaktionen*, allergische Dermatitis*.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Häufig</i>	Proteinurie.
<i>Gelegentlich</i>	Akute Niereninsuffizienz*.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Sehr häufig</i>	Fieber*, Müdigkeit*, Schüttelfrost*.
<i>Häufig</i>	Schmerzen, Asthenie*, Systemisches Entzündungssyndrom*, Ödeme, einschließlich periphere Ödeme*, Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands*, Schmerzen im Brustraum, grippeähnliches Syndrom, Unwohlsein*, Erythem an der Kathetereintrittsstelle.
<i>Gelegentlich</i>	Extravasation*, Entzündung an der Applikationsstelle*.

* wurden auch als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen gemeldet

Unterstrichen: siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Es gelten die folgenden Definitionen der Schweregrade nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* des US National Cancer Institute) (Version 4.0):

CTCAE-Schweregrad 1 = geringgradig, CTCAE-Schweregrad 2 = mittelgradig, CTCAE-Schweregrad 3 = hochgradig, CTCAE-Schweregrad 4 = lebensbedrohlich

Mit der Zytokinausschüttung assoziierte Symptome höherer Intensitäten

Bei 5,1 % der Patienten erreichte Fieber einen CTCAE-Grad von 3. Gleiches gilt für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,0 %), Schüttelfrost (0,8 %), Übelkeit (3,4 %), Erbrechen (4,4 %), Dyspnoe (1,6 %) und Hypo-/Hypertonie (2,1 % / 0,8 %). Bei einem Patienten (0,1 %) wurde eine Dyspnoe und bei 3 Patienten (0,4 %) eine Hypotonie vom CTCAE-Grad 4 beschrieben. Schmerzen und Fieber lassen sich durch Prämedikation abmildern oder verhindern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Systemisches Entzündungssyndrom (SIRS)

Bei 3,8 % der Patienten traten innerhalb von 24 Stunden nach Catumaxomab-Infusion Symptome eines SIRS auf. Bei drei Patienten (0,4 %) wurde eine Intensität vom CTCAE-Grad 4 beobachtet. Diese Reaktionen klangen unter symptomatischer Behandlung ab.

Bauchschmerzen

Bei 43,7 % der Patienten wurden Bauchschmerzen als unerwünschte Wirkung gemeldet, die bei 8,2 % der Patienten Schweregrad 3 erreichten, unter symptomatischer Behandlung jedoch abklangen.

Leberenzyme

Nach Verabreichung von Removab wurden häufig vorübergehende Anstiege von Leberenzymwerten beobachtet. Die Veränderungen der Laborparameter besaßen im Allgemeinen keine klinische Relevanz, und in den meisten Fällen wurden nach Beendigung der Behandlung die Ausgangswerte wieder erreicht.

Weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen sind nur im Fall eines klinisch relevanten oder persistierenden Anstiegs in Betracht zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, die mit einer höheren Dosis Catumaxomab als empfohlen behandelt wurden, stieg die Anzahl an schweren unerwünschten Wirkungen (Schweregrad 3).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; monoklonale Antikörper, ATC- Code: L01XC09

Wirkmechanismus

Catumaxomab ist ein trifunktionaler, monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper, der spezifisch gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) und das CD3-Antigen gerichtet ist. Das EpCAM-Antigen ist auf den meisten Karzinomzellen überexprimiert (Tabelle 2). CD3 ist auf reifen T-Lymphozyten als Bestandteil des T-Zell-Rezeptors exprimiert. Eine dritte funktionelle Bindungsstelle in der Fc-Region von Catumaxomab ermöglicht die Interaktion mit akzessorischen Immunzellen über die Fcγ-Rezeptoren.

Infolge der Bindungseigenschaften von Catumaxomab werden Tumorzellen, T-Lymphozyten und akzessorische Immunzellen in unmittelbare Nähe zueinander gebracht. Dadurch wird eine

koordinierte Immunreaktion gegen die Tumorzellen induziert, die verschiedene Mechanismen umfasst wie z. B. Aktivierung von T-Lymphozyten, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) und Phagozytose. Dies führt zur Zerstörung der Tumorzellen.

Tabelle 2 EpCAM-Expression bei den aszitesbildenden Krebsarten mit der höchsten Relevanz

Krebsart	Literaturdaten		Retrospektive Daten aus Studie IP-CAT-AC-03
	Prozentualer Anteil der EpCAM-exprimierenden Tumoren	Prozentualer Anteil EpCAM-positiver Ergüsse	Prozentualer Anteil EpCAM-positiver Ergüsse
Ovarialkarzinom	90-92	79-100	98
Magenkarzinom	96	75-100	100
Kolonkarzinom	100	87-100	100
Pankreaskarzinom	98	83-100	80
Mammakarzinom	45*-81	71-100	86
Endometriumkarzinom	94	100	100

*= lobuläres Mammakarzinom

Pharmakodynamische Wirkungen

Die antitumorale Aktivität von Catumaxomab ist *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen worden. Die wirksame Catumaxomab-vermittelte Abtötung von Tumorzellen wurde *in vitro* sowohl für Zielzellen mit hoher als auch mit geringer Expression des EpCAM-Antigens und unabhängig von der Art des Primärtumors beobachtet. *In vivo* wurde die antitumorale Wirksamkeit von Catumaxomab am Ovarialkarzinommodell bei Mäusen mit herabgesetztem Immunstatus bestätigt. Hier wurde die Tumorentwicklung durch die intraperitoneale Behandlung mit Catumaxomab und humanen mononukleären Zellen aus peripherem Blut verzögert.

Klinische Wirksamkeit

Der Nachweis der Wirksamkeit von Catumaxomab erfolgte in zwei klinischen Phase-III-Studien. Patienten nicht-kaukasischen Ursprungs wurden in diese klinischen Studien nicht eingeschlossen.

IP-REM-AC-01

Eine zweiarmige, nicht verblindete randomisierte klinische Zulassungsstudie der Phase II/III mit 258 Patienten mit symptomatischem malignem Aszites infolge eines EpCAM-positiven Karzinoms. 170 dieser Patienten wurden per Randomisierung der Behandlung mit Catumaxomab zugeteilt. In der Studie wurde Parazentese plus Catumaxomab mit Parazentese allein (Kontrolle) verglichen.

Die Behandlung mit Catumaxomab erfolgte bei Patienten, für die keine Standardtherapie zur Verfügung stand oder bei denen diese nicht mehr anwendbar war und die einen Karnofsky-Index von mindestens 60 aufwiesen. Catumaxomab wurde in vier intraperitonealen Infusionen mit steigender Dosierung von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm an Tag 0, 3, 7 und 10 verabreicht (siehe Abschnitt 4.2). In der Zulassungsstudie IP-REM-AC-01 wurden 98,1 % der Patienten stationär behandelt (mediane Aufenthaltsdauer: 11 Tage).

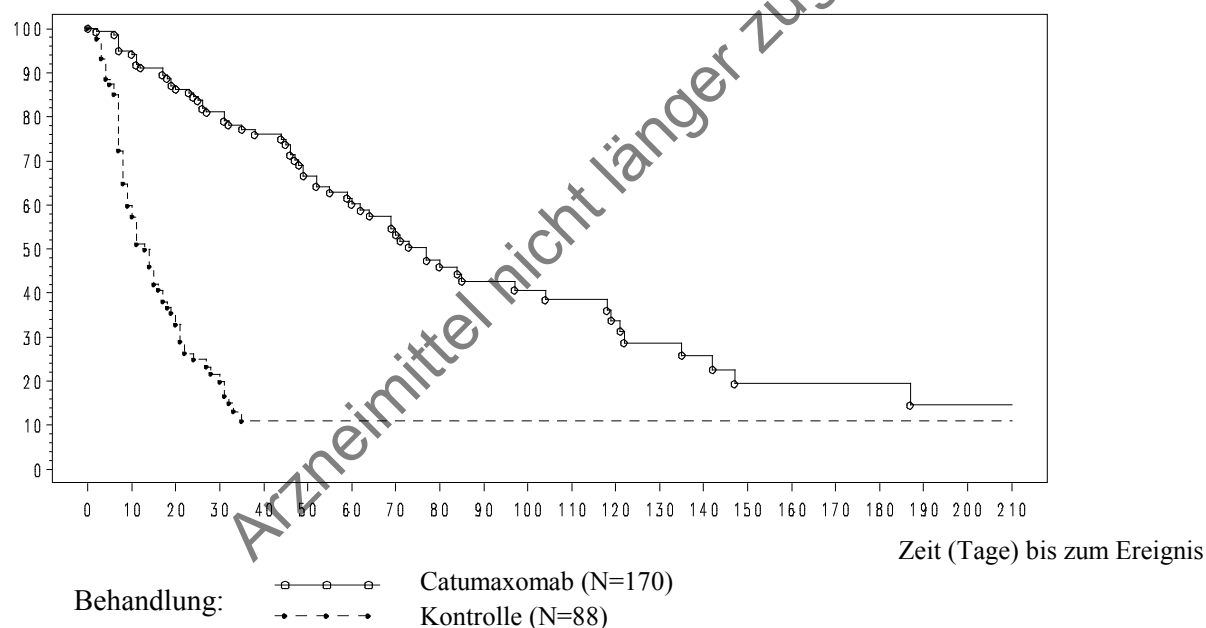
Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt der Studie war die punktionsfreie Überlebenszeit, ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion oder der Zeit bis zum Tod des Patienten, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Ergebnisse hinsichtlich punktionsfreier Überlebenszeit und Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion sind in Tabelle 3 unter Angabe von Median und Hazard Ratio aufgeführt. Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion sind in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3 Daten zur Wirksamkeit (punktionsfreie Überlebenszeit und Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion) in der Studie IP-REM-AC-01

Variable	Parazentese + Catumaxomab (N=170)	Parazentese (Kontrolle) (N=88)
Punktionsfreie Überlebenszeit		
Mediane punktionsfreie Überlebenszeit (Tage)	44	11
95-%-KI für den Median (Tage)	[31; 49]	[9; 16]
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Hazard Ratio (HR)	0,310	
95-%-KI für die HR	[0,228; 0,423]	
Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion		
Mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion (Tage)	77	13
95-%-KI für den Median (Tage)	[62; 104]	[9; 17]
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Hazard Ratio (HR)	0,169	
95-%-KI für die HR	[0,114; 0,251]	

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Schätzer für die Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion in Studie IP-REM-AC-01

Geschätzte Wahrscheinlichkeit, noch punktionsfrei zu sein (%)



N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe

Die Wirksamkeit der Behandlung des durch ein EpCAM-positives Karzinom bedingten malignen Aszites mit Parazentese und Catumaxomab war der alleinigen Parazentese sowohl bezogen auf die punktionsfreie Überlebenszeit als auch auf die Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion statistisch signifikant überlegen.

Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten bis zum Ende ihres Lebens weiter beobachtet, um die Gesamtüberlebenszeit zu beurteilen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Gesamtüberlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase der Studie IP-REM-AC-01

	Parazentese + Catumaxomab (N=170)	Parazentese (Kontrolle) (N=88)
Hazard Ratio (HR)	0,798	
95-%-KI für die HR	[0,606; 1,051]	
6-Monats-Überlebensrate	27,5 %	17,1 %
1-Jahres-Überlebensrate	11,4 %	2,6 %
Mediane Gesamtüberlebenszeit (Tage)	72	71
95-%-KI für den Median (Tage)	[61; 98]	[54; 89]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,1064	

Insgesamt wechselten 45 von 88 Patienten (51 %) der Kontrollgruppe zu einer aktiven Behandlung mit Catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

In dieser konfirmatorischen zweiarmigen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-IIIb-Studie mit 219 Patienten mit epithelialen Karzinomen und symptomatischem malignem Aszites, bei denen eine therapeutische Aszitespunktion durchgeführt werden musste, wurde die Behandlung mit Catumaxomab plus 25 mg Prednisolon als Prämedikation vs. Catumaxomab als Monotherapie untersucht. Catumaxomab wurde in beiden Gruppen in Form von vier 3-stündigen i.p.-Infusionen mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit in Dosen von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm an den Tagen 0, 3, 7 und 10 verabreicht. Die Patientenpopulation war vergleichbar mit derjenigen in der Zulassungsstudie.

Um den Einfluss der Prämedikation mit Prednisolon auf die Sicherheit und Wirksamkeit beurteilen zu können, wurden der primäre Sicherheitsendpunkt „zusammengesetzter Sicherheitsscore“ und der ko-primäre Wirksamkeitsendpunkt „punktionsfreie Überlebenszeit“ untersucht.

Der zusammengesetzte Sicherheitsscore spiegelte die Häufigkeit und den Schweregrad der wichtigsten bekannten unerwünschten Wirkungen, nämlich Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, in beiden Behandlungsgruppen wider. Die Gabe von Prednisolon als Prämedikation führte zu keiner Verminderung dieser unerwünschten Wirkungen.

Beim primären Wirksamkeits-Endpunkt, der punktionsfreien Überlebenszeit, handelte es sich um einen kombinierten Endpunkt aus der Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion oder der Zeit bis zum Tod des Patienten, je nachdem, was zuerst eintrat (identisch mit der Zulassungsstudie).

Tabelle 5 Daten zur Wirksamkeit (punktionsfreie Überlebenszeit und Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion) in der Studie IP-CAT-AC-03

therapeutischen Aszitespunktion) in der Studie H. CAT. PC 02

Variable	Catumaxomab + Prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Gepoolte Population (N=219)
Punktionsfreie Überlebenszeit			
Mediane punktionsfreie Überlebenszeit (Tage)	30	37	35
95-%-KI für den Median (Tage)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,402		
Hazard Ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,130		
95-%-KI für die HR	[0,845; 1,511]		
Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion			
Mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszitespunktion (Tage)	78	102	97
95-%-KI für den Median (Tage)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,599		
Hazard Ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	0,901		
95-%-KI für die HR	[0,608; 1,335]		

Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Gesamtüberlebenszeit (Tabelle 6) untersucht.

Tabelle 6 Gesamtüberlebenszeit in der Nachbeobachtungsphase der Studie IP-CAT-AC-03

	Catumaxomab + Prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Gepoolte Population (N=219)
Mediane Überlebenszeit (Tage)	124	86	103
95-%-KI für den Median (Tage)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,186		
Hazard Ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,221		
95-%-KI für die HR	[0,907; 1,645]		

Immunogenität

Die Induktion humaner Anti-Maus-/Anti-Ratte-Antikörper (HAMA/HARA) ist ein intrinsischer Effekt der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern murinen Ursprungs. Aktuelle Daten zu Catumaxomab aus der Zulassungsstudie belegen, dass vor der vierten Infusion nur 5,6 % der Patienten (7 von 124 Patienten) HAMA-positiv waren. Einen Monat nach der letzten Infusion lagen bei 94 % der Patienten HAMA vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet. Patienten, die 8 Tage nach der Behandlung mit Catumaxomab HAMA ausbildeten, zeigten in Bezug auf das punktionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nächsten Punktion und die Gesamtüberlebenszeit einen besseren klinischen Verlauf als HAMA-negative Patienten.

In einer Machbarkeitsstudie zur Beurteilung eines zweiten i.p.-Infusionszyklus, bestehend aus 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm Catumaxomab, an 8 Patienten mit malignem Aszites infolge eines Karzinoms (IP-CAT-AC-04) waren zum Zeitpunkt des Screenings in allen verfügbaren Aszites- und Plasmaproben ADA nachweisbar. Die Patienten blieben über die Behandlungs- und Beobachtungsphase hinweg ADA-positiv. Trotz Vorhandenseins von ADA erhielten alle Patienten alle 4 Catumaxomab-Infusionen. Die mediane punktionsfreie Überlebenszeit betrug 47,5 Tage, die mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Punktion 60,0 Tage und die mediane Gesamtüberlebenszeit 406,5 Tage. Bei allen Patienten traten Symptome auf, die mit dem

Wirkmechanismus von Catumaxomab in Zusammenhang standen, wobei das Sicherheitsprofil hinsichtlich der Art der unerwünschten Wirkungen mit dem im ersten i.p.-Behandlungszyklus vergleichbar war. Es wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Catumaxomab während und nach vier intraperitonealen Infusionen von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm Catumaxomab wurden an 13 Patienten mit durch ein EpCAM-positives Karzinom bedingtem, symptomatischem malignem Aszites untersucht.

Innerhalb der Patientenpopulation bestand ein hohes Maß an Variabilität. Das geometrische Mittel der $C_{\max}$ im Plasma betrug rund 0,5 ng/ml (im Bereich von 0–2,3), das geometrische Mittel der Plasma-AUC betrug rund 1,7 Tage*ng/ml (im Bereich von unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) bis 13,5). Das geometrische Mittel der scheinbaren terminalen Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug rund 2,5 Tage (im Bereich von 0,7–17).

Catumaxomab war in der Aszitesflüssigkeit und im Plasma nachweisbar. Die Konzentration stieg bei den meisten Patienten mit der Anzahl der Infusionen und mit der applizierten Dosis. Nach Überschreiten eines Spitzenwertes nach jeder Dosis nahm die Plasmakonzentration tendenziell wieder ab.

Spezielle Patientengruppen

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Anwendung von Catumaxomab im Tiermodell ergab keine Anzeichen von anomaler oder arzneimittelbedingter akuter Toxizität oder Anzeichen für lokale Unverträglichkeit an der Injektions-/Infusionsstelle. Aufgrund der hohen Spezies-Spezifität von Catumaxomab sind diese Ergebnisse jedoch von begrenzter Aussagekraft.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Verdünnung

Die fertig zubereitete Infusionslösung ist für 48 Stunden physikalisch und chemisch stabil, wenn sie bei 2–8 °C gelagert wird, und für 24 Stunden, wenn sie bei Temperaturen bis 25 °C gelagert wird. Aus

mikrobiologischen Gründen sollte das Präparat möglichst sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer der Lagerung während des Gebrauchs sowie die Bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch in der Regel 24 Stunden bei 2-8 °C nicht übersteigen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten, validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze (Glas, Typ I, silikonisiert) mit Kolbenstopfen (Brombutylkautschuk) und Luer-Lock-System (Polypropylen, silikonisiert, und Polycarbonat) mit Spitzen-Schnappdeckel (Styrolbutadienkautschuk) und Kanüle; Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Benötigte Materialien und Ausrüstung:

Für die Verdünnung und Verabreichung von Removab dürfen ausschließlich folgende Materialien eingesetzt werden, da Removab ausschließlich hiermit kompatibel ist:

- 50-ml-Polypropylen-Spritzen
- Polyethylen-Infusionsschläuche von 1 mm Innendurchmesser und 150 cm Länge
- Polycarbonat-Infusionsventile/-Dreizehnhähne
- Polyurethan-Katheter, Polyurethan-Katheter mit Silikonbeschichtung

Außerdem werden benötigt:

- Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %)
- Präzisions-Infusionspumpe

Anleitung zur Verdünnung vor der Applikation

Removab ist ausschließlich durch medizinisches Fachpersonal unter angemessenen aseptischen Bedingungen zuzubereiten.

Die Außenfläche der Fertigspritze ist nicht steril.

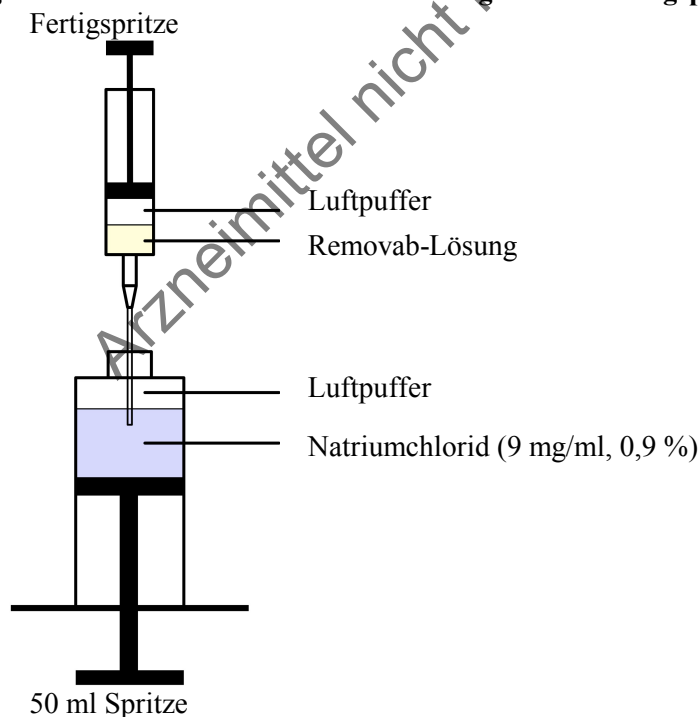
- Je nach Dosis wird die benötigte Menge Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) in eine 50-ml-Spritze aufgezogen (siehe Tabelle 7).
- Mindestens 3 ml zusätzlicher Luftpuffer werden in die 50-ml-Spritze eingeschlossen.
- Der Schnappdeckel wird von der Spitze der Removab-Fertigspritze abgenommen; Die Spritze wird dabei mit der Spitze nach oben gehalten.
- Die zugehörige Kanüle wird auf die Removab-Fertigspritze aufgesetzt. Für jede Spritze wird eine frische Kanüle verwendet.
- Die Kanüle der Fertigspritze wird durch die Öffnung der 50-ml-Spritze geführt, sodass die Kanüle in die Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) eintaucht (Abbildung 2).
- Der gesamte Inhalt der Spritze (Removab-Konzentrat plus Luftpuffer) wird aus der Fertigspritze direkt in die Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) injiziert.

- Der Kolben der Fertigspritze darf NICHT zum Durchspülen zurückgezogen werden, um Kontaminierung zu verhindern und sicherzustellen, dass die korrekte Menge abgegeben wird.
- Die 50-ml-Spritze wird mit einem Schnappdeckel verschlossen und behutsam geschwenkt, um die Lösung zu mischen. Eventuelle Luftblasen werden aus der 50-ml-Spritze entfernt.
- Das abziehbare Klebeetikett, das von der Innenseite des Removab-Umkartons abziehbar ist und mit der Warnung "Verdünntes Removab. Nur zur intraperitonealen Anwendung" beschriftet ist, muss an die 50 ml Spritze für die intraperitoneale Infusion der verdünnten Removab-Lösung geheftet werden. Diese Vorsichtsmaßnahme soll gewährleisten, dass Removab ausschließlich intraperitoneal verabreicht werden darf.
- Die 50-ml-Spritze wird in die Infusionspumpe eingesetzt.

Tabelle 7 Zubereitung der Removab-Lösung zur intraperitonealen Infusion

Infusion Nr./ Dosis	Anzahl benötigter Removab-Fertigspritzen		Gesamtvolumen Removab Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- lösung	Natriumchlorid- Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %)	Endvolumen zur Verabrei- chung
	10- Mikrogramm- Fertigspritze	50- Mikrogramm- Fertigspritze			
1. Infusion/ 10 Mikrogramm	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. Infusion/ 20 Mikrogramm	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. Infusion/ 50 Mikrogramm		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. Infusion/ 150 Mikrogramm		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Abbildung 2 Umfüllen der Removab-Lösung aus der Fertigspritze in die 50-ml-Spritze



Art der Anwendung

Der Katheter für die intraperitoneale Infusion ist unter Ultraschallkontrolle durch einen Arzt zu legen, der Erfahrung mit intraperitonealen Verabreichungsverfahren besitzt. Der Katheter dient sowohl dazu, Aszitesflüssigkeit abzuleiten, als auch dazu, Removab und Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) zu infundieren. Es wird empfohlen, den Katheter während des gesamten

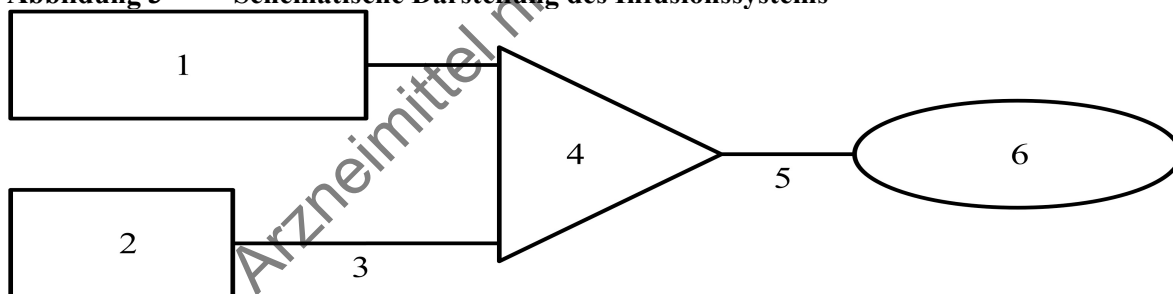
Behandlungszeitraums in der Bauchhöhle zu belassen. Nach der letzten Infusion kann er entfernt werden.

Vor jeder Verabreichung von Removab muss Aszitesflüssigkeit abgeleitet werden, bis der spontane Abfluss versiegt oder bis zur Symptombesserung (siehe Abschnitt 4.4). Anschließend sind 500 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) zu infundieren, um die Verteilung der Antikörper in der Bauchhöhle zu unterstützen.

Removab ist über ein Pumpensystem mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit intraperitoneal über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden zu verabreichen wie nachfolgend beschrieben:

- Die 50-ml-Spritze mit der verdünnten Removab-Infusionslösung wird in die Präzisionspumpe eingesetzt.
- Die an die Präzisionspumpe angeschlossene Infusionsleitung wird mit der verdünnten Removab-Infusionslösung gefüllt. Hierbei ist obligat ein Infusionsschlauch mit einem Innendurchmesser von 1 mm und einer Länge von 150 cm zu verwenden.
- Der Infusionsschlauch wird an den Dreiwegehahn angeschlossen.
- Parallel zu jeder Verabreichung von Removab werden 250 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) durch ein Infusionsventil/einen Dreiwegehahn in die Infusionsleitung des Katheters infundiert.
- Die Pumpgeschwindigkeit wird an das zu verabreichende Volumen und die geplante Infusionsdauer angepasst.
- Wenn die 50-ml-Spritze mit der verdünnten Removab-Infusionslösung leer ist, wird sie bis zum Ende der geplanten Infusionsdauer durch eine 50-ml-Spritze ersetzt, die 20 ml Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) enthält, um das Totvolumen in der Infusionsleitung (etwa 2 ml) unter unveränderten Bedingungen auszuspülen. Die verbleibende Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) kann verworfen werden.
- Der Katheter wird bis zur nächsten Infusion geschlossen gehalten.
- Am Tag nach der letzten Infusion wird eine Aszitesdrainage bis zum Versiegen des spontanen Abflusses durchgeführt. Danach kann der Katheter entfernt werden.

Abbildung 3 Schematische Darstellung des Infusionssystems



- 1 250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)**
- 2 Removab-Lösung zur i. p. Infusion**
- 3 Infusionsschlauch (1 mm Innendurchmesser, 150 cm Länge)**
- 4 Infusionsventil**
- 5 Infusionsleitung**
- 6 Katheter**

7. INHABER DER ZULASSUNG

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/512/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Umkarton: Removab 10 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Catumaxomab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 10 Mikrogramm Catumaxomab in 0,1 ml Lösung, entsprechend 0,1 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Fertigspritze.
1 sterile Kanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intraperitonealen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/512/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung: Removab 10 Mikrogramm****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Catumaxomab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neovii Biotech GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw.bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

1 Fertigspritze.

Nur zur intraperitonealen Anwendung nach Verdünnung. Packungsbeilage beachten.

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Fertigspritze: Removab 10 Mikrogramm****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Catumaxomab
Nur zur intraperitonealen Anwendung nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw.bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Neovii Biotech GmbH

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Umkarton: Removab 50 Mikrogramm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Removab 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Catumaxomab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Catumaxomab in 0,5 ml Lösung, entsprechend 0,1 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Fertigspritze.
1 sterile Kanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intraperitonealen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/512/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackung: Removab 50 Mikrogramm****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Removab 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Catumaxomab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Neovii Biotech GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw.bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

1 Fertigspritze.

Nur zur intraperitonealen Anwendung nach Verdünnung. Packungsbeilage beachten.

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Fertigspritze: Removab 50 Mikrogramm****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Removab 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Catumaxomab
Nur zur intraperitonealen Anwendung nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw.bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Neovii Biotech GmbH

**WARNUNG AUF DEM ABZIEHBAREN KLEBEETIKETT, MIT DEM DIE 50 ML SPRITZE
MIT DER VERDÜNNTEN REMOVAB-INFUSIONSLÖSUNG GEKENNZEICHNET
WERDEN MUSS**

(Teil des Umkartons)

Verdünntes Removab.

Nur zur intraperitonealen Anwendung.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Catumaxomab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Removab und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Removab beachten?
3. Wie ist Removab anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Removab aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Removab und wofür wird es angewendet?

Removab enthält den Wirkstoff Catumaxomab, einen monoklonalen Antikörper. Dieser erkennt eine charakteristische Eiweißstruktur auf der Zelloberfläche von Krebszellen und aktiviert Immunzellen, die die Krebszellen zerstören.

Removab wird bei Patienten mit malignem Aszites angewendet, wenn keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder diese nicht angewendet werden kann.

Maligner Aszites ist eine krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle (Peritonealhöhle), die durch bestimmte Formen von Krebs verursacht wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Removab beachten?

Removab darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Catumaxomab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Eiweiß von Maus und / oder Ratte (murine Proteine) sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Removab anwenden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden haben:

- Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle, die noch nicht abgelassen worden ist
- kalte Hände und Füße, Benommenheit, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, beschleunigter Herzschlag, Schwächegefühl (Anzeichen für ein zu niedriges Blutvolumen)
- Gewichtszunahme, Kraftlosigkeit, Atemnot, Wassereinlagerungen (Anzeichen für Eiweißmangel im Blut)
- Schwindel und Benommenheit (Anzeichen für zu niedrigen Blutdruck)
- Herz-Kreislauf-Beschwerden

- Nieren- oder Leberprobleme
- Infektionen

Vor dem Behandlungsbeginn mit Removab untersucht der Arzt bei Ihnen folgende Werte:

- Body-Mass-Index (BMI); eine Kennzahl, die aus Körpergröße und -gewicht berechnet wird
- Karnofsky-Index; ein Maß für Ihre allgemeine Leistungsfähigkeit

Ihr BMI muss (nach Ableitung der Aszitesflüssigkeit) über 17 und Ihr Karnofsky-Index über 60 liegen, damit Sie mit Removab behandelt werden können.

Infusionsbedingte Nebenwirkungen und Bauchschmerzen kommen sehr häufig vor (siehe Abschnitt 4). Sie erhalten weitere Arzneimittel gegen Fieber, Schmerzen oder Entzündungen, die von Removab hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 3).

Kinder und Jugendliche

Removab sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Removab zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Während der Schwangerschaft sollte Removab nicht angewendet werden es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie während oder nach der Removab-Behandlung Nebenwirkungen wie Schwindel oder Schüttelfrost bemerken, sollten Sie erst wieder am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Symptome abgeklungen sind.

3. Wie ist Removab anzuwenden?

Removab wird Ihnen unter Aufsicht eines Arztes gegeben, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat. Nach der Removab-Infusion entscheidet Ihr Arzt über Ihre Nachbeobachtung.

Vor und während der Behandlung werden Ihnen noch andere Arzneimittel gegeben, um die von Removab hervorgerufenen Fieber-, Schmerz- und Entzündungsreaktionen zu verringern.

Sie erhalten vier Infusionen Removab mit steigender Wirkstoffmenge (10, 20, 50 und 150 Mikrogramm) in den Bauchraum. Zwischen zwei Infusionen liegen jeweils mindestens zwei infusionsfreie Kalendertage (Sie erhalten die Infusionen beispielsweise an Tag 0, 3, 7, 10). Die Infusion muss mit gleichbleibender Geschwindigkeit über mindestens 3 Stunden verabreicht werden. Der gesamte Behandlungszeitraum sollte 20 Tage nicht überschreiten.

Für die gesamte Dauer der Therapie, bis zum Tag nach der letzten Infusion, wird Ihnen ein Katheter in den Bauchraum (intraperitoneal) gelegt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Removab bestehen in infusionsbedingten Nebenwirkungen sowie in Nebenwirkungen, die den Verdauungstrakt (Magen und Darm) betreffen.

Infusionsbedingte Nebenwirkungen

Während und nach der Infusion von Removab treten wahrscheinlich bei mehr als 1 von 10 Patienten (sehr häufig) infusionsbedingte Nebenwirkungen auf. Die häufigsten infusionsbedingten Nebenwirkungen, die größtenteils leicht bis mittelschwer ausgeprägt sind, bestehen in Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen.

Wenn derartige Beschwerden auftreten, benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt. Ihr Arzt kann die Infusionsgeschwindigkeit von Removab herabsetzen oder Ihnen eine zusätzliche Behandlung zur Linderung dieser Beschwerden verabreichen.

Bei bis zu 4 von 100 Patienten kann es zur Entwicklung eines Beschwerdekompleses aus stark beschleunigtem Herzschlag, Fieber und Atemnot kommen. Diese Beschwerden treten hauptsächlich innerhalb von 24 Stunden nach einer Removab-Infusion auf und können lebensbedrohlich werden, lassen sich jedoch mit zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen gut behandeln.

Wenn derartige Beschwerden auftreten, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt, da diese Nebenwirkungen sofortiger Aufmerksamkeit und Behandlung bedürfen.

Den Verdauungstrakt betreffende Nebenwirkungen

Reaktionen des Verdauungstrakts wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall treten bei mehr als 1 von 10 Patienten (sehr häufig) auf, sind jedoch größtenteils leicht bis mittelschwer ausgeprägt und sprechen gut auf eine zusätzliche Behandlung an.

Wenn derartige Beschwerden auftreten, benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt. Ihr Arzt kann die Infusionsgeschwindigkeit von Removab herabsetzen oder Ihnen eine zusätzliche Behandlung zur Linderung dieser Beschwerden verabreichen.

Sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen

Sehr häufige schwerwiegende Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Müdigkeit

Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Appetitmangel
- Austrocknung (Dehydrierung)
- Rückgang der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Verminderte Konzentration von Calcium und Natrium im Blut
- Sehr schneller Herzschlag
- Hoher oder niedriger Blutdruck
- Bauchschmerzen verbunden mit Schwierigkeiten beim Stuhlgang oder Darmverschluss, Verstopfung
- Atemnot
- Ansammlung von Flüssigkeit um die Lungen herum, die zu Schmerzen im Brustbereich und Atemnot führt
- Entzündung der Gallenwege
- Hautrötung, Hautausschlag
- Sehr schneller Herzschlag, Fieber, Atemnot, Schwäche- oder Schwindelgefühl
- Komplexe Reaktionen, die auf der Freisetzung von Entzündungsmediatoren beruhen
- Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands, allgemeines Krankheitsgefühl und Schwäche
- Flüssigkeitsverhalt
- Überempfindlichkeit

Gelegentlich auftretende schwerwiegende Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Beulen unter der Haut an der Rückseite der Beine, die eventuell zu Wunden werden und Narben hinterlassen
- Entzündung und Schmerzen oder Brennen und Stechen im Bereich um den Katheter
- Verringerte Zahl von Blutplättchen, Blutgerinnungsstörungen
- Magen- oder Darmblutungen, zu erkennen durch Erbrechen von Blut oder rötlichen/schwarzen Stuhl
- Hautreaktionen, schwere allergische Hautreaktion (Dermatitis)
- Krampfanfälle
- Lungenbeschwerden, z. B. Blutgerinnsel in der Lunge
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Schwere Nierenprobleme
- Extravasation (unbeabsichtigter Austritt des verabreichten Arzneimittels aus dem intraperitonealen Kathetersystem in das umliegende Gewebe)

Wenn derartige Beschwerden auftreten, benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt. Einige dieser Nebenwirkungen bedürfen möglicherweise einer medizinischen Behandlung.

Sonstige Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schmerzen
- Verringerte oder erhöhte Zahl weißer Blutzellen
- Erniedrigter Kaliumgehalt im Blut
- Erniedrigter Eiweißgehalt im Blut
- Erhöhter Bilirubingehalt im Blut
- Schwindel („Sich-Drehen“)
- Verdauungsstörungen, Magenbeschwerden, Sodbrennen, Gefühl des Aufgeblähtseins, Blähungen, Mundtrockenheit
- Grippeähnliche Beschwerden
- Benommenheit oder Kopfschmerzen
- Schmerzen in der Brust
- Starkes Schwitzen
- Infektionen
- Erhöhter Eiweißgehalt im Urin
- Rücken-, Muskel- und Gelenkschmerzen
- Angstzustände und Schlafstörungen
- Juckender Hautausschlag oder Quaddeln
- Hautrötung im Bereich um den Katheter
- Rotwerden
- Husten

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Removab aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die fertig zubereitete Infusionslösung sofort verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Removab enthält

- Der Wirkstoff ist: Catumaxomab (10 Mikrogramm in 0,1 ml; entspricht 0,1 mg/ml.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Removab aussieht und Inhalt der Packung

Removab wird ausgeliefert als durchsichtiges, farbloses Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze mit dazugehöriger Kanüle. Packungsgröße: 1.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Angaben zur Verdünnung und Verabreichung von Removab entnehmen Sie bitte dem Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), die jeder Packung Removab 10 Mikrogramm und Removab 50 Mikrogramm beiliegt.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Removab 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Catumaxomab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Removab und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Removab beachten?
3. Wie ist Removab anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Removab aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Removab und wofür wird es angewendet?

Removab enthält den Wirkstoff Catumaxomab, einen monoklonalen Antikörper. Dieser erkennt eine charakteristische Eiweißstruktur auf der Zelloberfläche von Krebszellen und aktiviert Immunzellen, die die Krebszellen zerstören.

Removab wird bei Patienten mit malignem Aszites angewendet, wenn keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder diese nicht angewendet werden kann.

Maligner Aszites ist eine krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle (Peritonealhöhle), die durch bestimmte Formen von Krebs verursacht wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Removab beachten?

Removab darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Catumaxomab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Eiweiß von Maus und / oder Ratte (murine Proteine) sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Removab anwenden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden haben:

- Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle, die noch nicht abgelassen worden ist
- kalte Hände und Füße, Benommenheit, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, beschleunigter Herzschlag, Schwächegefühl (Anzeichen für ein zu niedriges Blutvolumen)
- Gewichtszunahme, Kraftlosigkeit, Atemnot, Wassereinlagerungen (Anzeichen für Eiweißmangel im Blut)
- Schwindel und Benommenheit (Anzeichen für zu niedrigen Blutdruck)
- Herz-Kreislauf-Beschwerden

- Nieren- oder Leberprobleme
- Infektionen

Vor dem Behandlungsbeginn mit Removab untersucht der Arzt bei Ihnen folgende Werte:

- Body-Mass-Index (BMI); eine Kennzahl, die aus Körpergröße und -gewicht berechnet wird
- Karnofsky-Index; ein Maß für Ihre allgemeine Leistungsfähigkeit

Ihr BMI muss (nach Ableitung der Aszitesflüssigkeit) über 17 und Ihr Karnofsky-Index über 60 liegen, damit Sie mit Removab behandelt werden können.

Infusionsbedingte Nebenwirkungen und Bauchschmerzen kommen sehr häufig vor (siehe Abschnitt 4). Sie erhalten weitere Arzneimittel gegen Fieber, Schmerzen oder Entzündungen, die von Removab hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 3).

Kinder und Jugendliche

Removab sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Removab zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Während der Schwangerschaft sollte Removab nicht angewendet werden es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie während oder nach der Removab-Behandlung Nebenwirkungen wie Schwindel oder Schüttelfrost bemerken, sollten Sie erst wieder am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Symptome abgeklungen sind.

3. Wie ist Removab anzuwenden?

Removab wird Ihnen unter Aufsicht eines Arztes gegeben, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat. Nach der Removab-Infusion entscheidet Ihr Arzt über Ihre Nachbeobachtung.

Vor und während der Behandlung werden Ihnen noch andere Arzneimittel gegeben, um die von Removab hervorgerufenen Fieber-, Schmerz- und Entzündungsreaktionen zu verringern.

Sie erhalten vier Infusionen Removab mit steigender Wirkstoffmenge (10, 20, 50 und 150 Mikrogramm) in den Bauchraum. Zwischen zwei Infusionen liegen jeweils mindestens zwei infusionsfreie Kalendertage (Sie erhalten die Infusionen beispielsweise an Tag 0, 3, 7, 10). Die Infusion muss mit gleichbleibender Geschwindigkeit über mindestens 3 Stunden verabreicht werden. Der gesamte Behandlungszeitraum sollte 20 Tage nicht überschreiten.

Für die gesamte Dauer der Therapie, bis zum Tag nach der letzten Infusion, wird Ihnen ein Katheter in den Bauchraum (intraperitoneal) gelegt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Removab bestehen in infusionsbedingten Nebenwirkungen sowie in Nebenwirkungen, die den Verdauungstrakt (Magen und Darm) betreffen.

Infusionsbedingte Nebenwirkungen

Während und nach der Infusion von Removab treten wahrscheinlich bei mehr als 1 von 10 Patienten (sehr häufig) infusionsbedingte Nebenwirkungen auf. Die häufigsten infusionsbedingten Nebenwirkungen, die größtenteils leicht bis mittelschwer ausgeprägt sind, bestehen in Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen.

Wenn derartige Beschwerden auftreten, benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt. Ihr Arzt kann die Infusionsgeschwindigkeit von Removab herabsetzen oder Ihnen eine zusätzliche Behandlung zur Linderung dieser Beschwerden verabreichen.

Bei bis zu 4 von 100 Patienten kann es zur Entwicklung eines Beschwerdekompleses aus stark beschleunigtem Herzschlag, Fieber und Atemnot kommen. Diese Beschwerden treten hauptsächlich innerhalb von 24 Stunden nach einer Removab-Infusion auf und können lebensbedrohlich werden, lassen sich jedoch mit zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen gut behandeln.

Wenn derartige Beschwerden auftreten, sprechen Sie unverzüglich mit einem Arzt, da diese Nebenwirkungen sofortiger Aufmerksamkeit und Behandlung bedürfen.

Den Verdauungstrakt betreffende Nebenwirkungen

Reaktionen des Verdauungstrakts wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall treten bei mehr als 1 von 10 Patienten (sehr häufig) auf, sind jedoch größtenteils leicht bis mittelschwer ausgeprägt und sprechen gut auf eine zusätzliche Behandlung an.

Wenn derartige Beschwerden auftreten, benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt. Ihr Arzt kann die Infusionsgeschwindigkeit von Removab herabsetzen oder Ihnen eine zusätzliche Behandlung zur Linderung dieser Beschwerden verabreichen.

Sonstige schwerwiegende Nebenwirkungen

Sehr häufige schwerwiegende Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Müdigkeit

Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Appetitmangel
- Austrocknung (Dehydrierung)
- Rückgang der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Verminderte Konzentration von Calcium und Natrium im Blut
- Sehr schneller Herzschlag
- Hoher oder niedriger Blutdruck
- Bauchschmerzen verbunden mit Schwierigkeiten beim Stuhlgang oder Darmverschluss, Verstopfung
- Atemnot
- Ansammlung von Flüssigkeit um die Lungen herum, die zu Schmerzen im Brustbereich und Atemnot führt
- Entzündung der Gallenwege
- Hautrötung, Hautausschlag
- Sehr schneller Herzschlag, Fieber, Atemnot, Schwäche- oder Schwindelgefühl
- Komplexe Reaktionen, die auf der Freisetzung von Entzündungsmediatoren beruhen
- Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands, allgemeines Krankheitsgefühl und Schwäche
- Flüssigkeitsverhalt
- Überempfindlichkeit

Gelegentlich auftretende schwerwiegende Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Beulen unter der Haut an der Rückseite der Beine, die eventuell zu Wunden werden und Narben hinterlassen
- Entzündung und Schmerzen oder Brennen und Stechen im Bereich um den Katheter
- Verringerte Zahl von Blutplättchen, Blutgerinnungsstörungen
- Magen- oder Darmblutungen, zu erkennen durch Erbrechen von Blut oder rötlichen/schwarzen Stuhl
- Hautreaktionen, schwere allergische Hautreaktion (Dermatitis)
- Krampfanfälle
- Lungenbeschwerden, z. B. Blutgerinnsel in der Lunge
- Niedriger Sauerstoffgehalt im Blut
- Schwere Nierenprobleme
- Extravasation (unbeabsichtigter Austritt des verabreichten Arzneimittels aus dem intraperitonealen Kathetersystem in das umliegende Gewebe)

Wenn derartige Beschwerden auftreten, benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt. Einige dieser Nebenwirkungen bedürfen möglicherweise einer medizinischen Behandlung.

Sonstige Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schmerzen
- Verringerte oder erhöhte Zahl weißer Blutzellen
- Erniedrigter Kaliumgehalt im Blut
- Erniedrigter Eiweißgehalt im Blut
- Erhöhter Bilirubingehalt im Blut
- Schwindel („Sich-Drehen“)
- Verdauungsstörungen, Magenbeschwerden, Sodbrennen, Gefühl des Aufgeblähtseins, Blähungen, Mundtrockenheit
- Grippeähnliche Beschwerden
- Benommenheit oder Kopfschmerzen
- Schmerzen in der Brust
- Starkes Schwitzen
- Infektionen
- Erhöhter Eiweißgehalt im Urin
- Rücken-, Muskel- und Gelenkschmerzen
- Angstzustände und Schlafstörungen
- Juckender Hautausschlag oder Quaddeln
- Hautrötung im Bereich um den Katheter
- Rotwerden
- Husten

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Removab aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die fertig zubereitete Infusionslösung sofort verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Removab enthält

- Der Wirkstoff ist: Catumaxomab (50 Mikrogramm in 0,5 ml; entspricht 0,1 mg/ml.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Removab aussieht und Inhalt der Packung

Removab wird ausgeliefert als durchsichtiges, farbloses Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Fertigspritze mit dazugehöriger Kanüle. Packungsgröße: 1.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Angaben zur Verdünnung und Verabreichung von Removab entnehmen Sie bitte dem Abschnitt 6.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), die jeder Packung Removab 10 Mikrogramm und Removab 50 Mikrogramm beiliegt.

ANHANG IV

BEGRÜNDUNG FÜR EINE WEITERE VERLÄNGERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

- **Begründung für eine weitere Verlängerung**

Auf der Grundlage der seit der erstmaligen Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen gewonnenen Erkenntnisse vertritt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Removab weiterhin als günstig einzustufen ist, sieht es jedoch als geboten an, das Sicherheitsprofil des Arzneimittels aus folgenden Gründen engmaschig zu überwachen:

- Unsicherheit hinsichtlich des Erkenntnisstands zu den seltenen ungünstigen Wirkungen, da die Datenlage zur Sicherheit aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die mit Removab behandelt worden sind, noch sehr begrenzt ist.

Daher kommt der CHMP auf der Grundlage des Sicherheitsprofils von Removab, welches die jährliche PSUR-Vorlage erfordert, zu dem Schluss, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 5 Jahren einen weiteren Antrag auf Verlängerung zu stellen hat.

Arzneimittel nicht länger zugelassen