

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Removab 10 microgramas concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 10 microgramas de catumaxomab* em 0,1 ml de solução, correspondente a 0,1 mg/ml.

*anticorpo monoclonal IgG2 híbrido de rato-ratinho produzido numa linha celular híbrida-hibridoma de rato-ratinho

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Removab é indicado para o tratamento intraperitoneal da ascite maligna em adultos com carcinomas EpCAM-positivos para os quais não está disponível uma terapêutica padrão ou onde esta já não é viável.

4.2 Posologia e modo de administração

Removab deve ser administrado sob a vigilância de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

Antes das perfusões intraperitoneais, recomenda-se uma pré-medicação com medicamentos analgésicos / antipiréticos / antiflogísticos não esteroides (ver secção 4.4).

O regime posológico de Removab compreende as seguintes quatro perfusões intraperitoneais:

1ª dose	10 microgramas no dia 0
2ª dose	20 microgramas no dia 3
3ª dose	50 microgramas no dia 7
4ª dose	150 microgramas no dia 10

Removab tem que ser administrado na forma de perfusão intraperitoneal com um débito constante, com um tempo de perfusão de pelo menos 3 horas. Em estudos clínicos foram investigados tempos de perfusão de 3 horas e 6 horas. Para a primeira das quatro doses, pode considerar-se um tempo de infusão de 6 horas, em função do estado de saúde do paciente.

Entre dias de perfusão deve decorrer um intervalo de pelo menos dois dias de calendário livres de perfusão. O intervalo entre os dias de perfusão pode ser prolongado em caso de reações adversas relevantes. O período de tratamento total não deve exceder 20 dias.

Monitorização

Recomenda-se a monitorização adequada do doente após o final da perfusão de Removab. No estudo principal, os doentes foram monitorizados durante 24 h após cada perfusão.

Populações especiais

Afeção hepática

Não foram investigados doentes com afeção hepática com um grau de gravidade superior a moderado e/ou com mais de 70% do fígado metastizado e/ou trombose/obstrução da veia porta. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não foram investigados doentes com compromisso renal com um grau de gravidade superior a ligeiro. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Removab na população pediátrica na indicação indicada.

Modo de administração

Removab deve ser **apenas** administrado na forma de **perfusão intraperitoneal**.

Removab **não deve** ser administrado por bolus intraperitoneal ou por qualquer outra via de administração. Para informação acerca do sistema de perfusão a utilizar, ver secção 4.4.

Precauções a ter em conta antes de administrar o medicamento

Antes da administração de Removab, o concentrado para solução para perfusão é diluído numa solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A solução para perfusão diluída de Removab é administrada por via intraperitoneal com um débito de perfusão constante utilizando um sistema de bomba adequado.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade às proteínas murinas (rato e/ou ratinho).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Removab **não deve** ser administrado na forma de bolus nem por qualquer outra via que não a via intraperitoneal.

Sintomas relacionados com a libertação de citocinas

Uma vez que a libertação de citocinas pró-inflamatórias e citotóxicas é iniciada pela ligação de catumaxomab às células imunes e tumorais, foram muito frequentes as notificações de sintomas clínicos relacionados com a libertação de citocinas tais como febre, náuseas, vômitos e arrepios durante e após a administração de Removab (ver secção 4.8). Dispneia e hipo/hipertensão são observadas com frequência. Nos estudos clínicos em doentes com ascite maligna foi administrado paracetamol 1.000 mg rotineiramente por via intravenosa antes da perfusão de Removab, para o controlo da dor e da pirexia. Apesar da pré-medicação, os doentes sentiram as reações adversas anteriormente descritas com uma intensidade de até grau 3, de acordo com os Critérios da Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) do National Cancer Institute dos EU, versão 3.0. Recomenda-se uma pré-medicação padrão diferente ou adicional com medicamentos analgésicos / antipiréticos / antiflogísticos não esteroides.

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que também pode ocorrer com frequência devido ao mecanismo de ação do catumaxomab, desenvolve-se, em geral, num prazo de 24 horas após a perfusão de Removab, apresentando sintomas de febre, taquicardia, taquipneia e leucocitose (ver secção 4.8). A terapêutica padrão ou pré-medicação, p. ex., analgésicos / antipiréticos / antiflogísticos não esteroides é apropriada para limitar o risco.

Dor abdominal

Foi notificada com frequência dor abdominal como reação adversa. Este efeito transitório é considerado uma consequência parcial da via de administração intraperitoneal.

Índice de desempenho e IMC

Um índice de desempenho sólido expressado na forma do Índice de Massa Corporal (IMC) > 17 (a avaliar após a drenagem do fluido ascítico) e um índice de Karnofsky > 60 são necessários antes da terapêutica com Removab.

Infeções agudas

Na presença de fatores que interferem com o sistema imunitário, em particular infeções agudas, a administração de Removab não é recomendada.

Drenagem da ascite

O controlo médico apropriado da drenagem da ascite constitui um pré-requisito para o tratamento com Removab, a fim de assegurar funções circulatórias e renais estáveis. Este deve incluir pelo menos a drenagem da ascite até se alcançar a paragem do fluxo espontâneo ou o alívio dos sintomas e, caso apropriado, terapêutica de substituição de apoio com cristaloides e/ou coloides.

Doentes com insuficiência hemodinâmica, edema ou hipoproteïnemia

O volume de sangue, as proteínas sanguíneas, a pressão sanguínea, o pulso e a função renal devem ser avaliados antes de cada perfusão de Removab. **Patologias tais como hipovolemia, hipoproteïnemia, hipotensão, descompensação circulatória e compromisso renal agudo têm de ser resolvidas antes de cada perfusão de Removab.**

Afeção hepática ou trombose / obstrução da veia porta

Não foram investigados doentes com afeção hepática com um grau de gravidade superior a moderado e / ou com mais de 70% do fígado metastizado e/ou trombose/obstrução da veia porta. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco.

Compromisso renal

Não foram investigados doentes com compromisso renal com um grau de gravidade superior a ligeiro. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de catumaxomab em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Removab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se catumaxomab/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Removab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de catumaxomab na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Removab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados.

Os doentes que apresentam sintomas relacionados com a perfusão devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas derivam de uma análise de segurança integrada, incluindo 12 estudos clínicos. 728 doentes receberam catumaxomab por via intraperitoneal, 293 doentes na forma de perfusão de 6 horas e 435 doentes na forma de perfusão de 3 horas.

O perfil de segurança global de Removab é caracterizado por sintomas relacionados com a libertação de citocinas e pelas reações gastrointestinais.

Reações relacionadas com a libertação de citocinas: SIRS, uma combinação de taquicardia, febre e/ou dispneia com possível perigo de vida pode desenvolver-se num prazo de 24 horas após a perfusão de catumaxomab e resolve-se com tratamento sintomático. Outras reações relacionadas com a libertação de citocinas tais como febre, arrepios, náuseas e vômitos são comunicadas com muita frequência com intensidade de grau 1 e 2 da CTCAE (*National Cancer Institute* dos EUA, versão 4.0). Estes sintomas refletem o mecanismo de ação do catumaxomab e são, geralmente, totalmente reversíveis. As reações gastrointestinais tais como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia são muito frequentes e ocorrem maioritariamente com uma intensidade de grau 1 e 2 da CTCAE, mas também foram observados com graus mais elevados e responderam ao tratamento sintomático adequado.

Regra geral, o perfil de segurança do catumaxomab usando um tempo de infusão de 3 h versus de 6 h é comparável em termos de natureza, frequência e gravidade. Verificou-se aumento da frequência em algumas reações adversas na administração de 3 h, incluindo arrepios e hipotensão (graus 1 / 2), diarreia (todos os graus) e fadiga (1 / 2).

Lista tabelada de reações adversas

Na Tabela 1, as reações adversas encontram-se apresentadas por classes de sistemas de órgãos. As classes de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 1 Reações adversas comunicadas de doentes a receberem tratamento com catumaxomab

Infeções e infestações	
<i>Frequentes</i>	Infeção.
<i>Pouco frequentes</i>	Eritema induratum*, infeção relacionada com o dispositivo*.
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Frequentes</i>	Anemia*, linfopenia, leucocitose, neutrofilia.
<i>Pouco frequentes</i>	Trombocitopenia*, coagulopatia*.
Doenças do sistema imunitário	
<i>Frequentes</i>	Síndrome de libertação das citocinas*, hipersensibilidade*.
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Frequentes</i>	Diminuição do apetite*/anorexia, desidratação*, hipocalemia,

	hipoalbuminemia, hiponatremia*, hipocalcemia*, hipoproteinemia.
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Frequentes</i>	Ansiedade, insónia.
Doenças do sistema nervoso	
<i>Frequentes</i>	Cefaleia, tonturas.
<i>Pouco frequentes</i>	Convulsão*.
Afeções do ouvido e do labirinto	
<i>Frequentes</i>	Vertigens.
Cardiopatias	
<i>Frequentes</i>	Taquicardia*, incl. taquicardia sinusal.
Vasculopatias	
<i>Frequentes</i>	Hipotensão*, hipertensão*, rubor.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Frequentes</i>	Dispneia*, efusão pleural*, tosse.
<i>Pouco frequentes</i>	Embolia pulmonar*, hipoxia*.
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	Dor abdominal*, náuseas*, vômitos*, diarreia*.
<i>Frequentes</i>	Obstipação*, dispepsia, distensão abdominal, sub-íleo*, flatulência, distúrbios gástricos, íleo*, doença de refluxo gastroesofágico, boca seca.
<i>Pouco frequentes</i>	Hemorragia gastrointestinal*, obstrução intestinal*.
Afeções hepatobiliares	
<i>Frequentes</i>	Colangite*, hiperbilirrubinemia.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Frequentes</i>	Rash*, eritema*, hiperidrose, prurido.
<i>Pouco frequentes</i>	Reação cutânea*, dermatite alérgica*.
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Frequentes</i>	Dor nas costas, mialgia, artralgia.
Doenças renais e urinárias	
<i>Frequentes</i>	Proteinúria.
<i>Pouco frequentes</i>	Insuficiência renal aguda*.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>Muito frequentes</i>	Pirexia*, fadiga*, arrepios*.
<i>Frequentes</i>	Dor, astenia*, síndrome de resposta inflamatória sistémica*, edema, incl. edema periférico*, deterioração da saúde física geral*, dor no tórax, doença do tipo gripal, mal-estar*, eritema no sítio do cateter.
<i>Pouco frequentes</i>	Extravasamento*, inflamação no sítio da aplicação*.

* também foram notificados como reações adversas graves
sublinhado: ver secção “Descrição das reações adversas seleccionadas”

Descrição das reações adversas seleccionadas

Aplicam-se as seguintes definições dos critérios da CTCAE do National Cancer Institute dos EUA (versão 4.0):

CTCAE grau 1 = ligeiro, CTCAE grau 2 = moderado, CTCAE grau 3 = grave, CTCAE grau 4 = perigo de vida

Sintomas relacionados com a libertação de citocinas com intensidades mais elevadas

Em 5,1% de doentes a pirexia alcançou uma intensidade de grau 3 da CTCAE, como foi o caso da síndrome de libertação das citocinas (1,0%), arrepios (0,8%), náuseas (3,4%), vômitos (4,4%), dispneia (1,6%) e hipo/hipertensão (2,1% / 0,8%). Em um doente (0,1%) foi comunicada dispneia e em 3 doentes (0,4%) hipotensão com uma intensidade de grau 4 da CTCAE. Os sintomas de dor e pirexia podem ser melhorados ou evitados com pré-medicação (ver secções 4.2 e 4.4).

Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)

Em 3,8% dos doentes foram observados sintomas de SIRS num prazo de 24 horas após a perfusão de catumaxomab. Em três doentes (0,4%) foi observada uma intensidade de grau 4 da CTCAE. Estas reações resolveram-se com tratamento sintomático.

Dor abdominal

Em 43,7% dos doentes foi notificada dor abdominal como reação adversa, alcançando o grau 3 em 8,2% dos doentes, mas esta resolveu-se com tratamento sintomático.

Enzimas hepáticas

Foi observado com frequência o aumento transitório das enzimas hepáticas após a administração de Removab. Em geral, as alterações nos parâmetros laboratoriais não foram clinicamente relevantes e, na sua maioria, regressaram aos valores iniciais após o fim do tratamento.

Apenas em caso de aumento clinicamente relevante ou persistente devem ser considerados testes de diagnóstico adicionais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem. Os doentes a receberem uma dose superior à dose recomendada de catumaxomab sentiram reações adversas mais graves (grau 3).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC09

Mecanismo de ação

Catumaxomab é um anticorpo monoclonal híbrido de rato-ratinho trifuncional que está especificamente direcionado contra a molécula de adesão da célula epitelial (EpCAM) e o antígeno CD3.

O antígeno EpCAM é sobre-expressado na maioria dos carcinomas (Tabela 2). O CD3 é expressado em células T maduras como componente do recetor da célula T. Um terceiro local de ligação funcional na região Fc do catumaxomab possibilita a interação com células imunes acessórias através dos recetores Fcγ.

Devido às propriedades de ligação do catumaxomab, as células tumorais, as células T e as células imunes acessórias chegam a uma grande proximidade. Por esse modo, é induzida uma reação imunológica concertada contra as células tumorais, que inclui diferentes mecanismos de ação, tais como a ativação das células T, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e fagocitose. Isto resulta na destruição das células tumorais.

Tabela 2 Expressão de EpCAM nos tipos de carcinoma mais relevantes que causam ascite

	Dados da literatura		Dados retrospectivos do estudo IP-CAT-AC-03
Tipos de carcinoma	Porcentagem de tumores que expressam EpCAM	Porcentagem de efusões EpCAM-positivas	Porcentagem de efusões EpCAM-positivas
Ovarial	90-92	79-100	98
Gástrico	96	75-100	100
Cólon	100	87-100	100
Pancreático	98	83-100	80
Mama	45*-81	71-100	86
Endometrial	94	100	100

*= carcinoma lobular de mama

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade antitumoral de catumaxomab foi demonstrada *in vitro* e *in vivo*. A destruição eficaz das células tumorais mediada pelo catumaxomab *in vitro* foi observada em células-alvo com expressão baixa e elevada do antigénio EpCAM, independente do tipo de tumor primário. A atividade antitumoral *in vivo* de catumaxomab foi confirmada num modelo de ratinho de carcinoma do ovário imunologicamente comprometido, no qual o desenvolvimento tumoral foi retardado com um tratamento intraperitoneal com catumaxomab e células mononucleares de sangue periférico humano.

Eficácia clínica

A eficácia de catumaxomab foi demonstrada em dois estudos clínicos de fase III. Não foram incluídos nestes estudos clínicos doentes de origem não caucasiana.

IP-REM-AC-01

Um ensaio clínico principal de fase II/III, aberto, aleatorizado, com dois braços em 258 doentes com ascite maligna sintomática devida a carcinomas EpCAM-positivos, dos quais 170 foram aleatorizados para o tratamento com catumaxomab. Este estudo comparou paracentese mais catumaxomab *versus* paracentese por si só (controlo).

Catumaxomab foi aplicado em doentes para os quais não estava disponível uma terapêutica padrão ou onde esta já não era viável e com um índice de desempenho de Karnofsky de, pelo menos, 60. Catumaxomab foi administrado na forma de quatro perfusões intraperitoneais com aumentos de dose de 10, 20, 50 e 150 microgramas no dia 0, 3, 7 e 10, respetivamente (ver secção 4.2). No estudo principal IP-REM-AC-01, 98,1% dos doentes foi hospitalizado durante 11 dias (valor mediano).

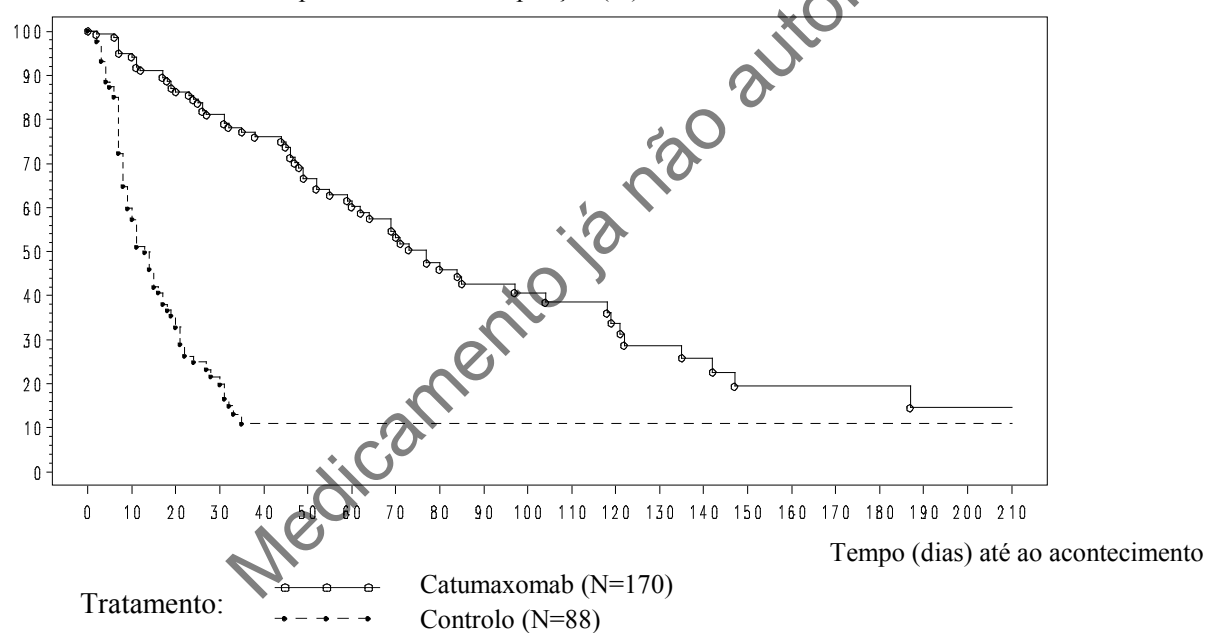
Neste estudo, o critério de avaliação primário foi a sobrevida sem punção, que foi um critério de avaliação conjunto definido como o tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite ou à morte, o que ocorresse primeiro. Os resultados da sobrevida sem punção e do tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite em termos de medianas e taxas de risco encontram-se apresentados na Tabela 3. Os cálculos de Kaplan-Meier do tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite são fornecidos na Figura 1.

Tabela 3 Resultados da eficácia (sobrevida sem punção e tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite) do estudo IP-REM-AC-01

Variável	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlo) (N=88)
Sobrevida sem punção		
Sobrevida sem punção mediana (dias)	44	11
IC 95% para mediana (dias)	[31; 49]	[9; 16]
valor p (teste de <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Taxa de risco (TR)	0,310	
IC 95% para TR	[0,228; 0,423]	
Tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite		
Tempo mediano até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite (dias)	77	13
IC 95% para mediana (dias)	[62; 104]	[9; 17]
valor p (teste de <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Taxa de risco (TR)	0,169	
IC 95% para TR	[0,114; 0,251]	

Figura 1 Cálculos de Kaplan-Meier do tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite do estudo IP-REM-AC-01

Probabilidade calculada de permanecer livre de punção (%)



N: número de doentes num grupo de tratamento.

A eficácia do tratamento com paracentese e catumaxomab em doentes com ascite maligna devido a carcinomas EpCAM-positivos foi estatisticamente significativamente superior ao tratamento só com paracentese em termos de sobrevida sem punção e tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite.

Após a conclusão do estudo, os doentes continuaram a ser observados até ao fim da sua vida a fim de avaliar a sobrevida geral (Tabela 4).

Tabela 4 Sobrevida global do estudo IP-REM-AC-01 na fase pós-estudo

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlo) (N=88)
Taxa de Risco (TR)	0,798	
IC 95% para TR	[0,606; 1,051]	
6 meses de taxa de sobrevida	27,5%	17,1%
1 ano de taxa de sobrevida	11,4%	2,6%
Sobrevida global mediana (dias)	72	71
IC 95% para mediana (dias)	[61; 98]	[54; 89]
valor p (teste de log-rank)	0,1064	

No total, 45 dos 88 pacientes (51%) no braço de controlo transitaram para obterem tratamento ativo com catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Este estudo confirmatório de fase IIb, aberto, aleatorizado, com dois braços realizado em 219 doentes com carcinoma epitelial com ascite maligna sintomática com necessidade de punção terapêutica da ascite investigou o tratamento com catumaxomab mais 25 mg de prednisolona como pré-medicação *versus* catumaxomab isoladamente. Catumaxomab foi administrado na forma de quatro perfusões i.p. com débito constante durante 3 horas em doses de 10, 20, 50 e 150 microgramas no dia 0, 3, 7 e 10, respetivamente, em ambos os grupos. A população de doentes foi comparável à do estudo principal. A fim de avaliar o impacto da pré-medicação com prednisolona na segurança e na eficácia, foram investigados o critério de avaliação primário de segurança "pontuação de segurança composta" e o critério de avaliação coprimário de eficácia "sobrevida sem punção". A pontuação de segurança composta avaliou a frequência e a gravidade das principais reações adversas conhecidas, pirexia, náuseas, vômitos e dor abdominal, em ambos os grupos de tratamento. A administração de prednisolona como pré-medicação não resultou numa redução destas reações adversas.

O critério de avaliação primário de eficácia, sobrevida sem punção, foi um critério de avaliação composto definido como o tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite ou morte, o que ocorresse primeiro (idêntico ao do estudo principal).

Tabela 5 Resultados de eficácia (sobrevida sem punção e tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite) do estudo IP-CAT-AC-03

Variável	Catumaxomab + prednisolona (N=111)	Catumaxomab (N=108)	População reunida (N=219)
Sobrevida sem punção			
Tempo mediano de sobrevida sem punção (dias)	30	37	35
IC 95% para mediana (dias)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Valor p (teste de <i>log-rank</i>)	0,402		
Taxa de risco (TR) (Catumaxomab <i>versus</i> Catumaxomab + Prednisolona)	1,130		
IC 95% CI para TR	[0,845; 1,511]		
Tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite			
Tempo mediano até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite (dias)	78	102	97
IC 95% para mediana (dias)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Valor p (teste de <i>log-rank</i>)	0,599		
Taxa de risco (TR) (Catumaxomab <i>versus</i> Catumaxomab + Prednisolona)	0,901		
IC 95% para TR	[0,608; 1,335]		

Como critério de avaliação secundário foi avaliada a sobrevida global (Tabela 6).

Tabela 6 Sobrevida global do estudo IP-CAT-AC-03 na fase pós-estudo

	Catumaxomab + prednisolona (N=111)	Catumaxomab (N=108)	População reunida (N=219)
Sobrevida global mediana (dias)	124	86	103
IC 95% para mediana (dias)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
Valor p (teste de <i>log-rank</i>)	0,186		
Taxa de risco (TR) (Catumaxomab <i>versus</i> Catumaxomab + Prednisolona)	1,221		
IC 95% para TR	[0.907 ;1.645]		

Imunogenicidade

A indução dos anticorpos antimurino (rato e/ou ratinho) humanos (HAMA/HARA) é um efeito intrínseco dos anticorpos monoclonais murinos. Os dados atuais sobre o catumaxomab que derivaram do estudo principal demonstram que apenas 5,6% dos doentes (7/124 doentes) eram HAMA-positivos antes da 4ª perfusão. Estavam presentes HAMA em 94% dos doentes um mês após a última perfusão de catumaxomab. Não foram observadas reações de hipersensibilidade.

Doentes que desenvolveram HAMA 8 dias após o tratamento com catumaxomab apresentaram um melhor resultado clínico, conforme medido pela sobrevida sem punção, pelo tempo até à punção seguinte e pela sobrevida global, comparativamente com doentes HAMA-negativos.

Num estudo de exequibilidade que avaliou um segundo ciclo de perfusão i.p. consistindo em 10, 20, 50 e 150 microgramas de catumaxomab em 8 doentes com ascite maligna devido a carcinoma (IP-CAT-AC-04), ADA foi detetável em todas as amostras disponíveis de ascite e plasma no rastreio. Os doentes permaneceram ADA positivos durante a fase de tratamento e no seguimento. Apesar dos valores de ADA preexistentes, todos os doentes receberam todas as 4 perfusões de catumaxomab. O tempo mediano de sobrevida sem punção foi de 47,5 dias, tempo mediano até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite 60,0 dias e sobrevida global mediana 406,5 dias. Todos os doentes apresentaram sintomas relacionados com o modo de ação de catumaxomab com um perfil de segurança de natureza comparável com o primeiro ciclo de tratamento i.p. Não foram observadas reações de hipersensibilidade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do catumaxomab durante e após quatro perfusões intraperitoneais de 10, 20, 50 e 150 microgramas de catumaxomab foram investigadas em 13 doentes com ascite maligna sintomática devida a carcinomas EpCAM-positivos.

A variabilidade entre indivíduos foi elevada. A média geométrica da C_{max} plasmática foi de, aproximadamente, 0,5 ng/ml (intervalo de 0 a 2,3) e a média geométrica da AUC plasmática foi de, aproximadamente, 1,7 dia*ng/ml (intervalo < LLOQ (limite inferior de quantificação) a 13,5). A média geométrica da semi-vida de eliminação terminal plasmática ($t_{1/2}$) aparente foi de, aproximadamente, 2,5 dias (intervalo 0,7 a 17).

Catumaxomab foi detetável no fluido ascítico e no plasma. As concentrações aumentaram com o número de perfusões e doses aplicadas na maioria dos doentes. Os níveis plasmáticos tenderam a diminuir após terem alcançado um máximo após cada dose.

Populações especiais

Não foram realizados estudos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de catumaxomab em modelos animais não resultou em quaisquer sinais de toxicidade aguda anormal ou relacionada com o medicamento, nem em sinais de intolerância local no sítio da injeção/perfusão. No entanto, estes resultados têm um valor limitado devido à elevada especificidade de espécies de catumaxomab.

Não foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade, de carcinogenicidade, de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Ácido cítrico mono-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após a diluição

A solução para perfusão preparada permanece física e quimicamente estável durante 48 horas, a 2°C a 8°C, e durante 24 horas a uma temperatura não superior a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente exceder as 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que a diluição tenha tido lugar sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,1 ml de concentrado para solução para perfusão numa seringa pré-cheia (vidro tipo I, siliconado) com rolha com êmbolo (borracha de bromobutilo) e um sistema *luer lock* (polipropileno siliconado e policarbonato) com cápsula de fecho da ponta (borracha de estireno de butadieno) com uma cânula; embalagens de 1.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Eliminação

Não existem requisitos especiais.

Material e equipamento necessários

Devem ser utilizados os seguintes componentes para a diluição e a administração de Removab uma vez que Removab só é compatível com:

- seringas em polipropileno de 50 ml
- tubos de perfusão em polietileno com um diâmetro interno de 1 mm e um comprimento de 150 cm
- válvulas / conectores em Y de policarbonato para perfusão
- cateteres em poliuretano / poliuretano revestido a silicone

Além destes são necessários os seguintes:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- bomba de perfusão de precisão

Instruções para a diluição antes da administração

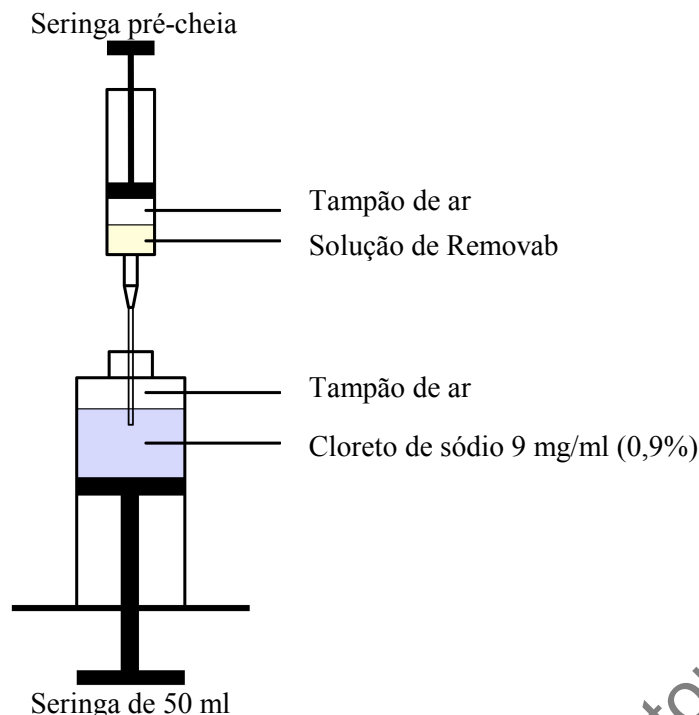
Removab deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando a técnica asséptica apropriada. A superfície exterior da seringa pré-cheia não é estéril.

- Com base na dose, a quantidade apropriada de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) é extraída com uma seringa de 50 ml (Tabela 7).
- Um tampão de ar de pelo menos mais 3 ml está incluído na seringa de 50 ml.
- A cápsula de fecho da ponta da seringa pré-cheia com Removab é removida com a ponta a apontar para cima.
- A cânula fornecida é conectada à seringa pré-cheia com Removab. Para cada seringa é utilizada uma nova cânula.
- A cânula da seringa pré-cheia é inserida na abertura da seringa de 50 ml, de modo que a cânula fique mergulhada na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
- Todo o conteúdo da seringa (concentrado de Removab mais tampão de ar) é injetado da seringa pré-cheia diretamente na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- O êmbolo NÃO DEVE SER recolhido para enxaguar a seringa pré-cheia, a fim de evitar a contaminação e assegurar que foi ejetado o volume correto.
- A seringa de 50 ml é fechada com a cápsula de fecho e agitada suavemente para misturar a solução. Todas as bolhas de ar da seringa de 50 ml são eliminadas.
- O autocolante fornecido no interior da embalagem de Removab, apresentando o texto “Removab diluído. Apenas para uso intraperitoneal.”, tem de ser colado na seringa de 50 ml que contém a solução diluída de Removab para perfusão intraperitoneal. Trata-se de uma medida de precaução para assegurar que o Removab é perfundido apenas por via intraperitoneal.
- A seringa de 50 ml é inserida na bomba de perfusão.

Tabela 7 Preparação de Removab solução para perfusão intraperitoneal

Número da perfusão / Dose	Número de seringa(s) pré-cheia(s) de Removab		Volume total de Removab concentrado para solução para perfusão	Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	Volume final para a administração
	seringa pré-cheia de 10 microgramas	seringa pré-cheia de 50 microgramas			
1ª perfusão 10 microgramas	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2ª perfusão 20 microgramas	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3ª perfusão 50 microgramas		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4ª perfusão 150 microgramas		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figura 2 Ilustração da transferência de Removab da seringa pré-cheia para a seringa de perfusão de 50 ml



Modo de administração

O cateter para administração intraperitoneal deve ser colocado, sob orientação ecográfica, por um médico experiente em procedimentos de administração intraperitoneal. O cateter é utilizado para a drenagem da ascite e para a perfusão de Removab e da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) diluídos. Recomenda-se que o cateter permaneça na cavidade abdominal durante todo o período de tratamento. Pode ser removido no dia a seguir à última perfusão.

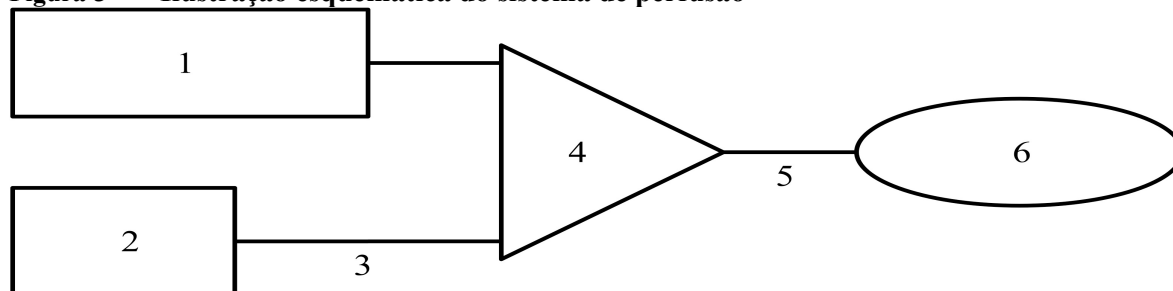
Antes de cada administração de Removab, o fluido ascítico deve ser drenado até se alcançar a paragem do fluxo espontâneo ou o alívio dos sintomas (ver secção 4.4). Subsequentemente, deve perfundir-se 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes de cada administração de Removab para favorecer a distribuição do anticorpo na cavidade abdominal.

Removab deve ser administrado por via intraperitoneal ao longo de um tempo de perfusão de pelo menos 3 horas através de um sistema de bomba de perfusão constante conforme descrito em seguida:

- A seringa de 50 ml que contém a solução de Removab diluído para perfusão é instalada na bomba de precisão.
- O equipamento do sistema de perfusão conectado da bomba de precisão é pré-cheio com a solução para perfusão de Removab diluída. Deve utilizar-se um sistema de perfusão com um diâmetro interno de 1 mm e um comprimento de 150 cm.
- O sistema de perfusão deve ser ligado ao conector em Y.
- Paralelamente a cada aplicação de Removab são perfundidos 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) através de uma válvula de perfusão / conexão em Y na sonda de perfusão do cateter.
- A velocidade da bomba é ajustada de acordo com o volume a administrar e o tempo de perfusão programado.
- Quando a seringa de 50 ml que contém a solução de Removab diluída estiver vazia, esta é substituída por uma seringa de 50 ml contendo 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfundir até ao fim do tempo de perfusão programado para limpar o volume morto da sonda de perfusão (aproximadamente 2 ml) sob condições inalteradas. A restante solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser eliminada.
- O cateter é mantido fechado até à próxima perfusão.

- No dia a seguir à última perfusão é executada uma drenagem da ascite até parar o fluxo espontâneo. Subsequentemente, o cateter pode ser removido.

Figura 3 Ilustração esquemática do sistema de perfusão



- 1 250 ml Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab solução para perfusão i.p.
- 3 Tubo de perfusão (1 mm de diâmetro interno, 150 cm de comprimento)
- 4 Válvula de perfusão
- 5 Sonda de perfusão
- 6 Cateter

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/512/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2009
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Removab 50 microgramas concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 50 microgramas de catumaxomab* em 0,5 ml de solução, correspondente a 0,1 mg/ml.

*anticorpo monoclonal IgG2 híbrido de rato-ratinho produzido numa linha celular híbrida-hibridoma de rato-ratinho

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Removab é indicado para o tratamento intraperitoneal da ascite maligna em adultos com carcinomas EpCAM-positivos para os quais não está disponível uma terapêutica padrão ou onde esta já não é viável.

4.2 Posologia e modo de administração

Removab deve ser administrado sob a vigilância de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

Antes das perfusões intraperitoneais, recomenda-se uma pré-medicação com medicamentos analgésicos / antipiréticos / antiflogísticos não esteroides (ver secção 4.4).

O regime posológico de Removab compreende as seguintes quatro perfusões intraperitoneais:

1ª dose	10 microgramas no dia 0
2ª dose	20 microgramas no dia 3
3ª dose	50 microgramas no dia 7
4ª dose	150 microgramas no dia 10

Removab tem que ser administrado na forma de perfusão intraperitoneal com um débito constante, com um tempo de perfusão de pelo menos 3 horas. Em estudos clínicos foram investigados tempos de perfusão de 3 horas e 6 horas. Para a primeira das quatro doses, pode considerar-se um tempo de infusão de 6 horas, em função do estado de saúde do paciente.

Entre dias de perfusão deve decorrer um intervalo de pelo menos dois dias de calendário livres de perfusão. O intervalo entre os dias de perfusão pode ser prolongado em caso de reações adversas relevantes. O período de tratamento total não deve exceder 20 dias.

Monitorização

Recomenda-se a monitorização adequada do doente após o final da perfusão de Removab. No estudo principal, os doentes foram monitorizados durante 24 h após cada perfusão.

Populações especiais

Afeção hepática

Não foram investigados doentes com afeção hepática com um grau de gravidade superior a moderado e/ou com mais de 70% do fígado metastizado e/ou trombose/obstrução da veia porta. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não foram investigados doentes com compromisso renal com um grau de gravidade superior a ligeiro. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Removab na população pediátrica na indicação indicada.

Modo de administração

Removab deve ser **apenas** administrado na forma de **perfusão intraperitoneal**.

Removab **não deve** ser administrado por bolus intraperitoneal ou por qualquer outra via de administração. Para informação acerca do sistema de perfusão a utilizar, ver secção 4.4.

Precauções a ter em conta antes de administrar o medicamento

Antes da administração de Removab, o concentrado para solução para perfusão é diluído numa solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A solução para perfusão diluída de Removab é administrada por via intraperitoneal com um débito de perfusão constante utilizando um sistema de bomba adequado.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade às proteínas murinas (rato e/ou ratinho).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Removab **não deve** ser administrado na forma de bolus nem por qualquer outra via que não a via intraperitoneal.

Sintomas relacionados com a libertação de citocinas

Uma vez que a libertação de citocinas pró-inflamatórias e citotóxicas é iniciada pela ligação de catumaxomab às células imunes e tumorais, foram muito frequentes as notificações de sintomas clínicos relacionados com a libertação de citocinas tais como febre, náuseas, vômitos e arrepios durante e após a administração de Removab (ver secção 4.8). Dispneia e hipo/hipertensão são observadas com frequência. Nos estudos clínicos em doentes com ascite maligna foi administrado paracetamol 1.000 mg rotineiramente por via intravenosa antes da perfusão de Removab, para o controlo da dor e da pirexia. Apesar da pré-medicação, os doentes sentiram as reações adversas anteriormente descritas com uma intensidade de até grau 3, de acordo com os Critérios da Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) do National Cancer Institute dos EU, versão 3.0. Recomenda-se uma pré-medicação padrão diferente ou adicional com medicamentos analgésicos / antipiréticos / antiflogísticos não esteroides.

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) que também pode ocorrer com frequência devido ao mecanismo de ação do catumaxomab, desenvolve-se, em geral, num prazo de 24 horas após a perfusão de Removab, apresentando sintomas de febre, taquicardia, taquipneia e leucocitose (ver secção 4.8). A terapêutica padrão ou pré-medicação, p. ex., analgésicos / antipiréticos / antiflogísticos não esteroides é apropriada para limitar o risco.

Dor abdominal

Foi notificada com frequência dor abdominal como reação adversa. Este efeito transitório é considerado uma consequência parcial da via de administração intraperitoneal.

Índice de desempenho e IMC

Um índice de desempenho sólido expressado na forma do Índice de Massa Corporal (IMC) > 17 (a avaliar após a drenagem do fluido ascítico) e um índice de Karnofsky > 60 são necessários antes da terapêutica com Removab.

Infeções agudas

Na presença de fatores que interferem com o sistema imunitário, em particular infeções agudas, a administração de Removab não é recomendada.

Drenagem da ascite

O controlo médico apropriado da drenagem da ascite constitui um pré-requisito para o tratamento com Removab, a fim de assegurar funções circulatórias e renais estáveis. Este deve incluir pelo menos a drenagem da ascite até se alcançar a paragem do fluxo espontâneo ou o alívio dos sintomas e, caso apropriado, terapêutica de substituição de apoio com cristaloides e/ou coloides.

Doentes com insuficiência hemodinâmica, edema ou hipoproteïnemia

O volume de sangue, as proteínas sanguíneas, a pressão sanguínea, o pulso e a função renal devem ser avaliados antes de cada perfusão de Removab. **Patologias tais como hipovolemia, hipoproteïnemia, hipotensão, descompensação circulatória e compromisso renal agudo têm de ser resolvidas antes de cada perfusão de Removab.**

Afeção hepática ou trombose / obstrução da veia porta

Não foram investigados doentes com afeção hepática com um grau de gravidade superior a moderado e / ou com mais de 70% do fígado metastizado e/ou trombose/obstrução da veia porta. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco.

Compromisso renal

Não foram investigados doentes com compromisso renal com um grau de gravidade superior a ligeiro. O tratamento destes doentes com Removab deve ser apenas considerado após uma avaliação exaustiva da relação benefício/risco.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de catumaxomab em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Removab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se catumaxomab/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Removab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de catumaxomab na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Removab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados.

Os doentes que apresentam sintomas relacionados com a perfusão devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas derivam de uma análise de segurança integrada, incluindo 12 estudos clínicos. 728 doentes receberam catumaxomab por via intraperitoneal, 293 doentes na forma de perfusão de 6 horas e 435 doentes na forma de perfusão de 3 horas.

O perfil de segurança global de Removab é caracterizado por sintomas relacionados com a libertação de citocinas e pelas reações gastrointestinais.

Reações relacionadas com a libertação de citocinas: SIRS, uma combinação de taquicardia, febre e/ou dispneia com possível perigo de vida pode desenvolver-se num prazo de 24 horas após a perfusão de catumaxomab e resolve-se com tratamento sintomático. Outras reações relacionadas com a libertação de citocinas tais como febre, arrepios, náuseas e vômitos são comunicadas com muita frequência com intensidade de grau 1 e 2 da CTCAE (*National Cancer Institute* dos EUA, versão 4.0). Estes sintomas refletem o mecanismo de ação do catumaxomab e são, geralmente, totalmente reversíveis. As reações gastrointestinais tais como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia são muito frequentes e ocorrem maioritariamente com uma intensidade de grau 1 e 2 da CTCAE, mas também foram observados com graus mais elevados e responderam ao tratamento sintomático adequado.

Regra geral, o perfil de segurança do catumaxomab usando um tempo de infusão de 3 h versus de 6 h é comparável em termos de natureza, frequência e gravidade. Verificou-se aumento da frequência em algumas reações adversas na administração de 3 h, incluindo arrepios e hipotensão (graus 1 / 2), diarreia (todos os graus) e fadiga (1 / 2).

Lista tabelada de reações adversas

Na Tabela 1, as reações adversas encontram-se apresentadas por classes de sistemas de órgãos. As classes de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 1 Reações adversas comunicadas de doentes a receberem tratamento com catumaxomab

Infeções e infestações	
<i>Frequentes</i>	Infeção.
<i>Pouco frequentes</i>	Eritema induratum*, infeção relacionada com o dispositivo*.
Doenças do sangue e do sistema linfático	
<i>Frequentes</i>	Anemia*, linfopenia, leucocitose, neutrofilia.
<i>Pouco frequentes</i>	Trombocitopenia*, coagulopatia*.
Doenças do sistema imunitário	
<i>Frequentes</i>	Síndrome de libertação das citocinas*, hipersensibilidade*.
Doenças do metabolismo e da nutrição	
<i>Frequentes</i>	Diminuição do apetite*/anorexia, desidratação*, hipocalemia,

	hipoalbuminemia, hiponatremia*, hipocalcemia*, hipoproteïnemia.
Perturbações do foro psiquiátrico	
<i>Frequentes</i>	Ansiedade, insónia.
Doenças do sistema nervoso	
<i>Frequentes</i>	Cefaleia, tonturas.
<i>Pouco frequentes</i>	Convulsão*.
Afeções do ouvido e do labirinto	
<i>Frequentes</i>	Vertigens.
Cardiopatias	
<i>Frequentes</i>	Taquicardia*, incl. taquicardia sinusal.
Vasculopatias	
<i>Frequentes</i>	Hipotensão*, hipertensão*, rubor.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
<i>Frequentes</i>	Dispneia*, efusão pleural*, tosse.
<i>Pouco frequentes</i>	Embolia pulmonar*, hipoxia*.
Doenças gastrointestinais	
<i>Muito frequentes</i>	Dor abdominal*, náuseas*, vômitos*, diarreia*.
<i>Frequentes</i>	Obstipação*, dispepsia, distensão abdominal, sub-íleo*, flatulência, distúrbios gástricos, íleo*, doença de refluxo gastroesofágico, boca seca.
<i>Pouco frequentes</i>	Hemorragia gastrointestinal*, obstrução intestinal*.
Afeções hepatobiliares	
<i>Frequentes</i>	Colangite*, hiperbilirrubinemia.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
<i>Frequentes</i>	Rash*, eritema*, hiperidrose, prurido.
<i>Pouco frequentes</i>	Reação cutânea*, dermatite alérgica*.
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
<i>Frequentes</i>	Dor nas costas, mialgia, artralgia.
Doenças renais e urinárias	
<i>Frequentes</i>	Proteinúria.
<i>Pouco frequentes</i>	Insuficiência renal aguda*.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
<i>Muito frequentes</i>	Pirexia*, fadiga*, arrepios*.
<i>Frequentes</i>	Dor, astenia*, síndrome de resposta inflamatória sistémica*, edema, incl. edema periférico*, deterioração da saúde física geral*, dor no tórax, doença do tipo gripal, mal-estar*, eritema no sítio do cateter.
<i>Pouco frequentes</i>	Extravasamento*, inflamação no sítio da aplicação*.

* também foram notificados como reações adversas graves
sublinhado: ver secção “Descrição das reações adversas seleccionadas”

Descrição das reações adversas seleccionadas

Aplicam-se as seguintes definições dos critérios da CTCAE do National Cancer Institute dos EUA (versão 4.0):

CTCAE grau 1 = ligeiro, CTCAE grau 2 = moderado, CTCAE grau 3 = grave, CTCAE grau 4 = perigo de vida

Sintomas relacionados com a libertação de citocinas com intensidades mais elevadas

Em 5,1% de doentes a pirexia alcançou uma intensidade de grau 3 da CTCAE, como foi o caso da síndrome de libertação das citocinas (1,0%), arrepios (0,8%), náuseas (3,4%), vômitos (4,4%), dispneia (1,6%) e hipo/hipertensão (2,1% / 0,8%). Em um doente (0,1%) foi comunicada dispneia e em 3 doentes (0,4%) hipotensão com uma intensidade de grau 4 da CTCAE. Os sintomas de dor e pirexia podem ser melhorados ou evitados com pré-medicação (ver secções 4.2 e 4.4).

Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS)

Em 3,8% dos doentes foram observados sintomas de SIRS num prazo de 24 horas após a perfusão de catumaxomab. Em três doentes (0,4%) foi observada uma intensidade de grau 4 da CTCAE. Estas reações resolveram-se com tratamento sintomático.

Dor abdominal

Em 43,7% dos doentes foi notificada dor abdominal como reação adversa, alcançando o grau 3 em 8,2% dos doentes, mas esta resolveu-se com tratamento sintomático.

Enzimas hepáticas

Foi observado com frequência o aumento transitório das enzimas hepáticas após a administração de Removab. Em geral, as alterações nos parâmetros laboratoriais não foram clinicamente relevantes e, na sua maioria, regressaram aos valores iniciais após o fim do tratamento.

Apenas em caso de aumento clinicamente relevante ou persistente devem ser considerados testes de diagnóstico adicionais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem. Os doentes a receberem uma dose superior à dose recomendada de catumaxomab sentiram reações adversas mais graves (grau 3).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC09

Mecanismo de ação

Catumaxomab é um anticorpo monoclonal híbrido de rato-ratinho trifuncional que está especificamente direcionado contra a molécula de adesão da célula epitelial (EpCAM) e o antígeno CD3.

O antígeno EpCAM é sobre-expressado na maioria dos carcinomas (Tabela 2). O CD3 é expressado em células T maduras como componente do recetor da célula T. Um terceiro local de ligação funcional na região Fc do catumaxomab possibilita a interação com células imunes acessórias através dos recetores Fcγ.

Devido às propriedades de ligação do catumaxomab, as células tumorais, as células T e as células imunes acessórias chegam a uma grande proximidade. Por esse modo, é induzida uma reação imunológica concertada contra as células tumorais, que inclui diferentes mecanismos de ação, tais como a ativação das células T, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e fagocitose. Isto resulta na destruição das células tumorais.

Tabela 2 Expressão de EpCAM nos tipos de carcinoma mais relevantes que causam ascite

	Dados da literatura		Dados retrospectivos do estudo IP-CAT-AC-03
Tipos de carcinoma	Porcentagem de tumores que expressam EpCAM	Porcentagem de efusões EpCAM-positivas	Porcentagem de efusões EpCAM-positivas
Ovarial	90-92	79-100	98
Gástrico	96	75-100	100
Cólon	100	87-100	100
Pancreático	98	83-100	80
Mama	45*-81	71-100	86
Endometrial	94	100	100

*= carcinoma lobular de mama

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade antitumoral de catumaxomab foi demonstrada *in vitro* e *in vivo*. A destruição eficaz das células tumorais mediada pelo catumaxomab *in vitro* foi observada em células-alvo com expressão baixa e elevada do antigénio EpCAM, independente do tipo de tumor primário. A atividade antitumoral *in vivo* de catumaxomab foi confirmada num modelo de ratinho de carcinoma do ovário imunologicamente comprometido, no qual o desenvolvimento tumoral foi retardado com um tratamento intraperitoneal com catumaxomab e células mononucleares de sangue periférico humano.

Eficácia clínica

A eficácia de catumaxomab foi demonstrada em dois estudos clínicos de fase III. Não foram incluídos nestes estudos clínicos doentes de origem não caucasiana.

IP-REM-AC-01

Um ensaio clínico principal de fase II/III, aberto, aleatorizado, com dois braços em 258 doentes com ascite maligna sintomática devida a carcinomas EpCAM-positivos, dos quais 170 foram aleatorizados para o tratamento com catumaxomab. Este estudo comparou paracentese mais catumaxomab *versus* paracentese por si só (controlo).

Catumaxomab foi aplicado em doentes para os quais não estava disponível uma terapêutica padrão ou onde esta já não era viável e com um índice de desempenho de Karnofsky de, pelo menos, 60. Catumaxomab foi administrado na forma de quatro perfusões intraperitoneais com aumentos de dose de 10, 20, 50 e 150 microgramas no dia 0, 3, 7 e 10, respetivamente (ver secção 4.2). No estudo principal IP-REM-AC-01, 98,1% dos doentes foi hospitalizado durante 11 dias (valor mediano).

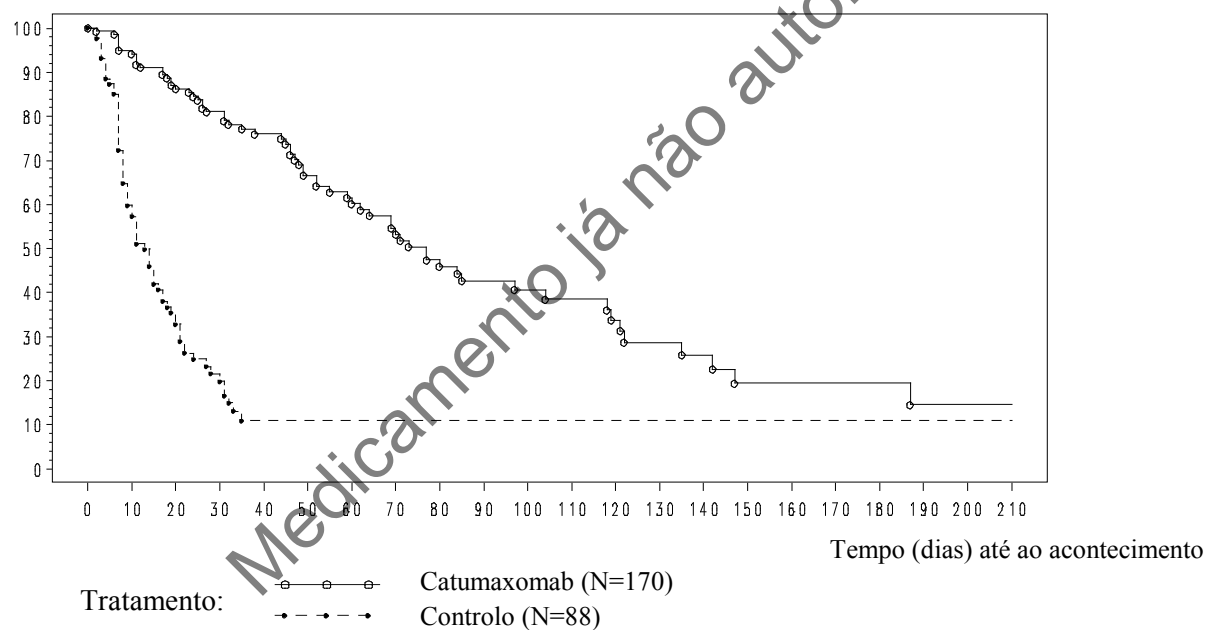
Neste estudo, o critério de avaliação primário foi a sobrevida sem punção, que foi um critério de avaliação conjunto definido como o tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite ou à morte, o que ocorresse primeiro. Os resultados da sobrevida sem punção e do tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite em termos de medianas e taxas de risco encontram-se apresentados na Tabela 3. Os cálculos de Kaplan-Meier do tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite são fornecidos na Figura 1.

Tabela 3 Resultados da eficácia (sobrevida sem punção e tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite) do estudo IP-REM-AC-01

Variável	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlo) (N=88)
Sobrevida sem punção		
Sobrevida sem punção mediana (dias)	44	11
IC 95% para mediana (dias)	[31; 49]	[9; 16]
valor p (teste de <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Taxa de risco (TR)	0,310	
IC 95% para TR	[0,228; 0,423]	
Tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite		
Tempo mediano até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite (dias)	77	13
IC 95% para mediana (dias)	[62; 104]	[9; 17]
valor p (teste de <i>log-rank</i>)	< 0,0001	
Taxa de risco (TR)	0,169	
IC 95% para TR	[0,114; 0,251]	

Figura 1 Cálculos de Kaplan-Meier do tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite do estudo IP-REM-AC-01

Probabilidade calculada de permanecer livre de punção (%)



N: número de doentes num grupo de tratamento.

A eficácia do tratamento com paracentese e catumaxomab em doentes com ascite maligna devido a carcinomas EpCAM-positivos foi estatisticamente significativamente superior ao tratamento só com paracentese em termos de sobrevida sem punção e tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite.

Após a conclusão do estudo, os doentes continuaram a ser observados até ao fim da sua vida a fim de avaliar a sobrevida geral (Tabela 4).

Tabela 4 Sobrevida global do estudo IP-REM-AC-01 na fase pós-estudo

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlo) (N=88)
Taxa de Risco (TR)	0,798	
IC 95% para TR	[0,606; 1,051]	
6 meses de taxa de sobrevida	27,5%	17,1%
1 ano de taxa de sobrevida	11,4%	2,6%
Sobrevida global mediana (dias)	72	71
IC 95% para mediana (dias)	[61; 98]	[54; 89]
valor p (teste de log-rank)	0,1064	

No total, 45 dos 88 pacientes (51%) no braço de controlo transitaram para obterem tratamento ativo com catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Este estudo confirmatório de fase IIb, aberto, aleatorizado, com dois braços realizado em 219 doentes com carcinoma epitelial com ascite maligna sintomática com necessidade de punção terapêutica da ascite investigou o tratamento com catumaxomab mais 25 mg de prednisolona como pré-medicação *versus* catumaxomab isoladamente. Catumaxomab foi administrado na forma de quatro perfusões i.p. com débito constante durante 3 horas em doses de 10, 20, 50 e 150 microgramas no dia 0, 3, 7 e 10, respetivamente, em ambos os grupos. A população de doentes foi comparável à do estudo principal. A fim de avaliar o impacto da pré-medicação com prednisolona na segurança e na eficácia, foram investigados o critério de avaliação primário de segurança "pontuação de segurança composta" e o critério de avaliação coprimário de eficácia "sobrevida sem punção". A pontuação de segurança composta avaliou a frequência e a gravidade das principais reações adversas conhecidas, pirexia, náuseas, vômitos e dor abdominal, em ambos os grupos de tratamento. A administração de prednisolona como pré-medicação não resultou numa redução destas reações adversas.

O critério de avaliação primário de eficácia, sobrevida sem punção, foi um critério de avaliação composto definido como o tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite ou morte, o que ocorresse primeiro (idêntico ao do estudo principal).

Tabela 5 Resultados de eficácia (sobrevida sem punção e tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite) do estudo IP-CAT-AC-03

Variável	Catumaxomab + prednisolona (N=111)	Catumaxomab (N=108)	População reunida (N=219)
Sobrevida sem punção			
Tempo mediano de sobrevida sem punção (dias)	30	37	35
IC 95% para mediana (dias)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Valor p (teste de <i>log-rank</i>)	0,402		
Taxa de risco (TR) (Catumaxomab <i>versus</i> Catumaxomab + Prednisolona)	1,130		
IC 95% CI para TR	[0,845; 1,511]		
Tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite			
Tempo mediano até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite (dias)	78	102	97
IC 95% para mediana (dias)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Valor p (teste de <i>log-rank</i>)	0,599		
Taxa de risco (TR) (Catumaxomab <i>versus</i> Catumaxomab + Prednisolona)	0,901		
IC 95% para TR	[0,608; 1,335]		

Como critério de avaliação secundário foi avaliada a sobrevida global (Tabela 6).

Tabela 6 Sobrevida global do estudo IP-CAT-AC-03 na fase pós-estudo

	Catumaxomab + prednisolona (N=111)	Catumaxomab (N=108)	População reunida (N=219)
Sobrevida global mediana (dias)	124	86	103
IC 95% para mediana (dias)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
Valor p (teste de <i>log-rank</i>)	0,186		
Taxa de risco (TR) (Catumaxomab <i>versus</i> Catumaxomab + Prednisolona)	1,221		
IC 95% para TR	[0,907 ;1,645]		

Imunogenicidade

A indução dos anticorpos antimurino (rato e/ou ratinho) humanos (HAMA/HARA) é um efeito intrínseco dos anticorpos monoclonais murinos. Os dados atuais sobre o catumaxomab que derivaram do estudo principal demonstram que apenas 5,6% dos doentes (7/124 doentes) eram HAMA-positivos antes da 4ª perfusão. Estavam presentes HAMA em 94% dos doentes um mês após a última perfusão de catumaxomab. Não foram observadas reações de hipersensibilidade.

Doentes que desenvolveram HAMA 8 dias após o tratamento com catumaxomab apresentaram um melhor resultado clínico, conforme medido pela sobrevida sem punção, pelo tempo até à punção seguinte e pela sobrevida global, comparativamente com doentes HAMA-negativos.

Num estudo de exequibilidade que avaliou um segundo ciclo de perfusão i.p. consistindo em 10, 20, 50 e 150 microgramas de catumaxomab em 8 doentes com ascite maligna devido a carcinoma (IP-CAT-AC-04), ADA foi detetável em todas as amostras disponíveis de ascite e plasma no rastreio. Os doentes permaneceram ADA positivos durante a fase de tratamento e no seguimento. Apesar dos valores de ADA preexistentes, todos os doentes receberam todas as 4 perfusões de catumaxomab. O tempo mediano de sobrevida sem punção foi de 47,5 dias, tempo mediano até à primeira necessidade de punção terapêutica da ascite 60,0 dias e sobrevida global mediana 406,5 dias. Todos os doentes apresentaram sintomas relacionados com o modo de ação de catumaxomab com um perfil de segurança de natureza comparável com o primeiro ciclo de tratamento i.p. Não foram observadas reações de hipersensibilidade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do catumaxomab durante e após quatro perfusões intraperitoneais de 10, 20, 50 e 150 microgramas de catumaxomab foram investigadas em 13 doentes com ascite maligna sintomática devida a carcinomas EpCAM-positivos.

A variabilidade entre indivíduos foi elevada. A média geométrica da C_{max} plasmática foi de, aproximadamente, 0,5 ng/ml (intervalo de 0 a 2,3) e a média geométrica da AUC plasmática foi de, aproximadamente, 1,7 dia*ng/ml (intervalo < LLOQ (limite inferior de quantificação) a 13,5). A média geométrica da semi-vida de eliminação terminal plasmática ($t_{1/2}$) aparente foi de, aproximadamente, 2,5 dias (intervalo 0,7 a 17).

Catumaxomab foi detetável no fluido ascítico e no plasma. As concentrações aumentaram com o número de perfusões e doses aplicadas na maioria dos doentes. Os níveis plasmáticos tenderam a diminuir após terem alcançado um máximo após cada dose.

Populações especiais

Não foram realizados estudos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de catumaxomab em modelos animais não resultou em quaisquer sinais de toxicidade aguda anormal ou relacionada com o medicamento, nem em sinais de intolerância local no sítio da injeção/perfusão. No entanto, estes resultados têm um valor limitado devido à elevada especificidade de espécies de catumaxomab.

Não foram realizados estudos de toxicidade de dose repetida, de genotoxicidade, de carcinogenicidade, de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Ácido cítrico mono-hidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após a diluição

A solução para perfusão preparada permanece física e quimicamente estável durante 48 horas, a 2°C a 8°C, e durante 24 horas a uma temperatura não superior a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente exceder as 24 horas a 2°C a 8°C, a menos que a diluição tenha tido lugar sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de concentrado para solução para perfusão numa seringa pré-cheia (vidro tipo I, siliconado) com rolha com êmbolo (borracha de bromobutilo) e um sistema *luer lock* (polipropileno siliconado e policarbonato) com cápsula de fecho da ponta (borracha de estireno de butadieno) com uma cânula; embalagens de 1.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Eliminação

Não existem requisitos especiais.

Material e equipamento necessários

Devem ser utilizados os seguintes componentes para a diluição e a administração de Removab uma vez que Removab só é compatível com:

- seringas em polipropileno de 50 ml
- tubos de perfusão em polietileno com um diâmetro interno de 1 mm e um comprimento de 150 cm
- válvulas / conectores em Y de policarbonato para perfusão
- cateteres em poliuretano / poliuretano revestido a silicone

Além destes são necessários os seguintes:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- bomba de perfusão de precisão

Instruções para a diluição antes da administração

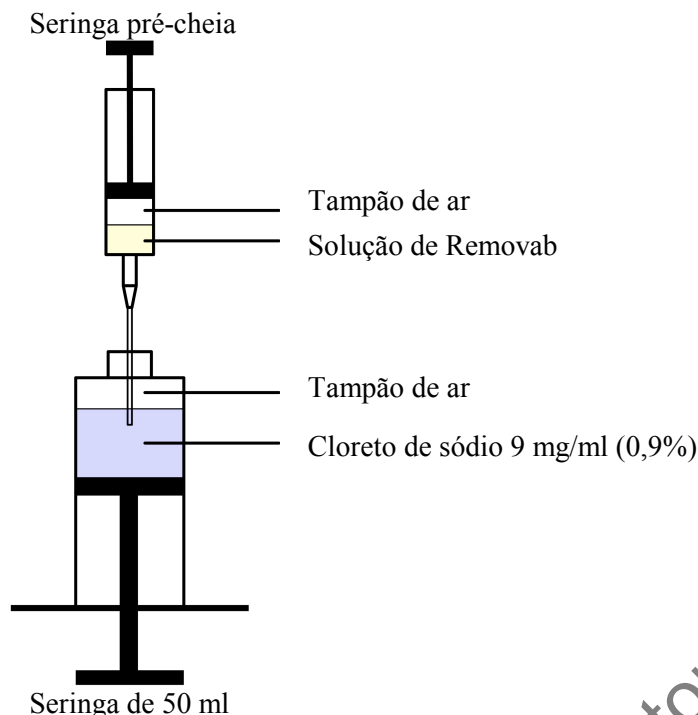
Removab deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando a técnica asséptica apropriada. A superfície exterior da seringa pré-cheia não é estéril.

- Com base na dose, a quantidade apropriada de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) é extraída com uma seringa de 50 ml (Tabela 7).
- Um tampão de ar de pelo menos mais 3 ml está incluído na seringa de 50 ml.
- A cápsula de fecho da ponta da seringa pré-cheia com Removab é removida com a ponta a apontar para cima.
- A cânula fornecida é conectada à seringa pré-cheia com Removab. Para cada seringa é utilizada uma nova cânula.
- A cânula da seringa pré-cheia é inserida na abertura da seringa de 50 ml, de modo que a cânula fique mergulhada na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
- Todo o conteúdo da seringa (concentrado de Removab mais tampão de ar) é injetado da seringa pré-cheia diretamente na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- O êmbolo NÃO DEVE SER recolhido para enxaguar a seringa pré-cheia, a fim de evitar a contaminação e assegurar que foi ejetado o volume correto.
- A seringa de 50 ml é fechada com a cápsula de fecho e agitada suavemente para misturar a solução. Todas as bolhas de ar da seringa de 50 ml são eliminadas.
- O autocolante fornecido no interior da embalagem de Removab, apresentando o texto “Removab diluído. Apenas para uso intraperitoneal.”, tem de ser colado na seringa de 50 ml que contém a solução diluída de Removab para perfusão intraperitoneal. Trata-se de uma medida de precaução para assegurar que o Removab é perfundido apenas por via intraperitoneal.
- A seringa de 50 ml é inserida na bomba de perfusão.

Tabela 7 Preparação de Removab solução para perfusão intraperitoneal

Número da perfusão / Dose	Número de seringa(s) pré-cheia(s) de Removab		Volume total de Removab concentrado para solução para perfusão	Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	Volume final para a administração
	seringa pré-cheia de 10 microgramas	seringa pré-cheia de 50 microgramas			
1ª perfusão 10 microgramas	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2ª perfusão 20 microgramas	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3ª perfusão 50 microgramas		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4ª perfusão 150 microgramas		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figura 2 Ilustração da transferência de Removab da seringa pré-cheia para a seringa de perfusão de 50 ml



Modo de administração

O cateter para administração intraperitoneal deve ser colocado, sob orientação ecográfica, por um médico experiente em procedimentos de administração intraperitoneal. O cateter é utilizado para a drenagem da ascite e para a perfusão de Removab e da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) diluídos. Recomenda-se que o cateter permaneça na cavidade abdominal durante todo o período de tratamento. Pode ser removido no dia a seguir à última perfusão.

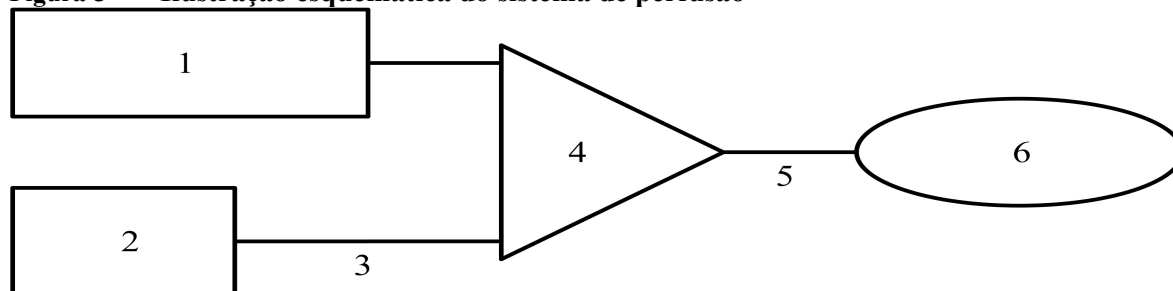
Antes de cada administração de Removab, o fluido ascítico deve ser drenado até se alcançar a paragem do fluxo espontâneo ou o alívio dos sintomas (ver secção 4.4). Subsequentemente, deve perfundir-se 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes de cada administração de Removab para favorecer a distribuição do anticorpo na cavidade abdominal.

Removab deve ser administrado por via intraperitoneal ao longo de um tempo de perfusão de pelo menos 3 horas através de um sistema de bomba de perfusão constante conforme descrito em seguida:

- A seringa de 50 ml que contém a solução de Removab diluído para perfusão é instalada na bomba de precisão.
- O equipamento do sistema de perfusão conectado da bomba de precisão é pré-cheio com a solução para perfusão de Removab diluída. Deve utilizar-se um sistema de perfusão com um diâmetro interno de 1 mm e um comprimento de 150 cm.
- O sistema de perfusão deve ser ligado ao conector em Y.
- Paralelamente a cada aplicação de Removab são perfundidos 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) através de uma válvula de perfusão / conexão em Y na sonda de perfusão do cateter.
- A velocidade da bomba é ajustada de acordo com o volume a administrar e o tempo de perfusão programado.
- Quando a seringa de 50 ml que contém a solução de Removab diluída estiver vazia, esta é substituída por uma seringa de 50 ml contendo 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfundir até ao fim do tempo de perfusão programado para limpar o volume morto da sonda de perfusão (aproximadamente 2 ml) sob condições inalteradas. A restante solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser eliminada.
- O cateter é mantido fechado até à próxima perfusão.

- No dia a seguir à última perfusão é executada uma drenagem da ascite até parar o fluxo espontâneo. Subsequentemente, o cateter pode ser removido.

Figura 3 Ilustração esquemática do sistema de perfusão



- 1 250 ml Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Removab solução para perfusão i.p.
- 3 Tubo de perfusão (1 mm de diâmetro interno, 150 cm de comprimento)
- 4 Válvula de perfusão
- 5 Sonda de perfusão
- 6 Cateter

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/512/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de abril de 2009
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM: REMOVAB 10 MICROGRAMAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Removab 10 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 10 microgramas de catumaxomab em 0,1 ml de solução, correspondente a 0,1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.
1 seringa pré-cheia.
1 cânula estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para via intraperitoneal, após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/512/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER: REMOVAB 10 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Removab 10 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1 seringa pré-cheia.

Apenas para via intraperitoneal, após diluição. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA: REMOVAB 10 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Removab 10 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab
Apenas para via intraperitoneal, após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,1 ml

6. OUTRAS

Neovii Biotech GmbH

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM: REMOVAB 50 MICROGRAMAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Removab 50 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 50 microgramas de catumaxomab em 0,5 ml de solução, correspondente a 0,1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.
1 seringa pré-cheia.
1 cânula estéril

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para via intraperitoneal, após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/512/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER: REMOVAB 50 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Removab 50 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neovii Biotech GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

1 seringa pré-cheia.

Apenas para via intraperitoneal, após diluição. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Conservar no frigorífico. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SERINGA PRÉ-CHEIA: REMOVAB 50 MICROGRAMAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Removab 50 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab
Apenas para via intraperitoneal, após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTRAS

Neovii Biotech GmbH

**TEXTO DE AVISO A CONSTAR NO AUTOCOLANTE QUE DEVE SER COLADO NA
SERINGA DE 50ml QUE CONTÉM A SOLUÇÃO DILUÍDA DE REMOVAB PARA
PERFUSÃO**

(Parte da embalagem exterior)

Removab diluído.

Apenas para uso intraperitoneal.

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Removab 10 microgramas concentrado para solução para perfusão Catumaxomab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Removab e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Removab
3. Como utilizar Removab
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Removab
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Removab e para que é utilizado

Removab contém a substância ativa catumaxomab, um anticorpo monoclonal. Este reconhece uma proteína na superfície de células cancerosas e recruta células imunes para as destruir.

Removab é utilizado para o tratamento de ascite maligna, quando não está disponível uma terapêutica padrão ou quando esta já não é viável. A ascite maligna é a acumulação de fluido no espaço abdominal (cavidade peritoneal) resultante de determinados tipos de cancro.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Removab

Não utilize Removab

- se tem alergia ao catumaxomab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia às proteínas murinas (do rato e / ou ratinho)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Removab. É importante que informe o seu médico se sofrer de algum dos seguintes:

- fluido não drenado na cavidade abdominal.
- mãos e pés frios, tonturas, dificuldade em urinar, aumento da frequência cardíaca e fraqueza (sintomas de um baixo volume de sangue)
- aumento de peso, fraqueza, falta de ar e retenção de líquidos (sintomas de níveis baixos de proteínas no sangue)
- ter tonturas e desmaios (sintomas de pressão sanguínea baixa)
- problemas com o coração e a circulação
- problemas nos rins (renais) ou no fígado (hepáticos)
- uma infeção.

Antes de iniciar a utilização de Removab, o seu médico irá verificar o seu:

- Índice de Massa Corporal (IMC), que depende do seu peso e da sua altura

- Índice de Karnofsky, uma medida do seu índice de desempenho geral.
É necessário que tenha um IMC superior a 17 (após a drenagem do fluido ascítico) e um índice de Karnofsky superior a 60 para utilizar este medicamento.

Efeitos secundários relacionados com a perfusão são muito frequentes (ver secção 4). Ser-lhe-ão administrados outros medicamentos para reduzir a febre, a dor ou a inflamação causada por Removab (ver secção 3).

Crianças e adolescentes

Removab não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Removab

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar Removab se estiver grávida, a menos que tal seja claramente necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir efeitos secundários tais como tonturas ou arrepios durante ou após a administração, não deve conduzir nem utilizar máquinas até estes desaparecerem.

3. Como utilizar Removab

Removab ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro. Após a perfusão de Removab será observado conforme foi decidido pelo seu médico.

Antes de iniciar e durante o tratamento com Removab, podem ser-lhe administrados outros medicamentos para reduzir a febre, a dor ou a inflamação causada por Removab.

Removab é administrado na forma de 4 perfusões intraperitoneais com aumento da dose (10, 20, 50 e 150 microgramas), separadas por, pelo menos, 2 dias de calendário livres de perfusão (por exemplo, receberá uma perfusão no dia 0, 3, 7, 10). A perfusão deve ser administrada com um débito constante com uma duração de tempo de, pelo menos, 3 horas. O período de tratamento total não deve exceder 20 dias.

Durante todo o período do tratamento, ser-lhe-á colocado um cateter no seu espaço abdominal (intraperitoneal) até ao dia a seguir à sua última perfusão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários graves mais frequentes de Removab são efeitos secundários relacionados com a perfusão e efeitos secundários relacionados com o sistema gastrointestinal (estômago e intestinos).

Efeitos secundários relacionados com a perfusão

Durante e após a perfusão com Removab, mais de 1 em 10 doentes (muito frequente) apresentarão provavelmente efeitos secundários relacionados com a perfusão. Os efeitos secundários relacionados

com a perfusão mais frequentes, que geralmente são ligeiros a moderados, são febre, arrepios, sensação de enjoo e vômitos.

No caso de estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico logo que possível. O seu médico pode considerar reduzir o débito de perfusão de Removab ou administrar-lhe um tratamento adicional para reduzir estes sintomas.

Em 4 de 100 doentes pode desenvolver-se um complexo de sintomas, incluindo batimento cardíaco muito rápido, febre e falta de ar. Estes sintomas ocorrem geralmente no prazo de 24 horas após a perfusão de Removab e podem constituir perigo de vida, mas podem ser bem tratados com um tratamento adicional.

No caso de estes sintomas ocorrerem, fale imediatamente com o seu médico, uma vez que estes efeitos secundários requerem atenção e tratamento imediato.

Efeitos secundários relacionados com o sistema gastrointestinal

As reações gastrointestinais, como dor abdominal, sensação de enjoo, vômitos e diarreia, podem ocorrer em mais de 1 em 10 doentes (muito frequente), mas são na sua maioria ligeiros a moderados e respondem bem a um tratamento adicional.

No caso de estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico logo que possível. O seu médico pode considerar reduzir o débito de perfusão de Removab ou administrar-lhe um tratamento adicional para reduzir estes sintomas.

Outros efeitos secundários graves

Efeitos secundários graves muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Cansaço

Efeitos secundários graves frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Perda de apetite
- Desidratação
- Redução nos glóbulos vermelhos (anemia)
- Redução dos níveis de cálcio e sódio no sangue
- Batimento cardíaco muito acelerado
- Tensão arterial alta ou baixa
- Dor abdominal acompanhada por dificuldade em defecar ou bloqueio intestinal, prisão de ventre
- Falta de ar
- Acumulação de fluido à volta dos pulmões que provoca dor torácica e falta de ar
- Inflamação dos canais biliares
- Vermelhidão cutânea, erupção cutânea
- Batimento cardíaco muito acelerado, febre, falta de ar, sensação de desmaio ou tonturas
- Complexo de reações devido à libertação dos mediadores da inflamação
- Agravamento do estado geral de saúde, sensação geral de mal-estar e fraqueza
- Retenção de líquidos
- Hipersensibilidade

Efeitos secundários graves pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Caroços sob a pele na parte de trás das pernas que podem ficar em ferida e deixar cicatrizes
- Inflamação e dor ou ardor e picadas na área à volta do cateter
- Redução do número de plaquetas sanguíneas, problemas na coagulação sanguínea
- Hemorragia no estômago ou intestinos, demonstrada por vômitos de sangue ou por fezes vermelhas ou negras
- Reação cutânea, reação alérgica cutânea grave (dermatite)
- Ataques
- Problemas pulmonares incluindo coágulo sanguíneo nos pulmões
- Níveis de oxigénio baixos no sangue
- Problemas renais graves

- Extravasamento (fuga inadvertida do medicamento administrado do sistema do cateter intraperitoneal para os tecidos circundantes)

No caso de estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico logo que possível. Alguns destes efeitos secundários podem necessitar de tratamento médico.

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor
- Redução ou aumento do número de glóbulos brancos
- Redução dos níveis sanguíneos de potássio
- Redução nos níveis de proteína no sangue
- Aumento da bilirrubina no sangue
- Sensação de vertigem
- Indigestão, problemas de estômago (gástricos), azia, sentir-se inchado, flatulência, boca seca
- Sintomas de tipo gripal
- Tonturas ou dor de cabeça
- Dor no tórax
- Aumento da sudorese
- Infecções
- Aumento nos níveis de proteínas na urina
- Dor nas costas, músculos e articulações doridos
- Sentir ansiedade e ter dificuldade em dormir
- Erupção cutânea com comichão ou urticária
- Vermelhidão da pele na zona à volta do cateter
- Rubor
- Tosse

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Removab

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Removab

- A substância ativa é catumaxomab (10 microgramas em 0,1 ml, correspondendo a 0,1 mg/ml).

- Os outros componentes são citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Removab e conteúdo da embalagem

Removab é apresentado na forma de um concentrado límpido e incolor para solução para perfusão numa seringa pré-cheia com uma cânula. Embalagens de 1.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.emea.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para informação acerca da diluição e da administração de Removab, consultar a secção 6.6 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) incluído em cada embalagem de Removab 10 microgramas e Removab 50 microgramas, respetivamente.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Removab 50 microgramas concentrado para solução para perfusão Catumaxomab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Removab e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Removab
3. Como utilizar Removab
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Removab
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Removab e para que é utilizado

Removab contém a substância ativa catumaxomab, um anticorpo monoclonal. Este reconhece uma proteína na superfície de células cancerosas e recruta células imunes para as destruir.

Removab é utilizado para o tratamento de ascite maligna, quando não está disponível uma terapêutica padrão ou quando esta já não é viável. A ascite maligna é a acumulação de fluido no espaço abdominal (cavidade peritoneal) resultante de determinados tipos de cancro.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Removab

Não utilize Removab

- se tem alergia ao catumaxomab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia às proteínas murinas (do rato e / ou ratinho)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Removab. É importante que informe o seu médico se sofrer de algum dos seguintes:

- fluido não drenado na cavidade abdominal.
- mãos e pés frios, tonturas, dificuldade em urinar, aumento da frequência cardíaca e fraqueza (sintomas de um baixo volume de sangue)
- aumento de peso, fraqueza, falta de ar e retenção de líquidos (sintomas de níveis baixos de proteínas no sangue)
- ter tonturas e desmaios (sintomas de pressão sanguínea baixa)
- problemas com o coração e a circulação
- problemas nos rins (renais) ou no fígado (hepáticos)
- uma infeção.

Antes de iniciar a utilização de Removab, o seu médico irá verificar o seu:

- Índice de Massa Corporal (IMC), que depende do seu peso e da sua altura

- Índice de Karnofsky, uma medida do seu índice de desempenho geral.
É necessário que tenha um IMC superior a 17 (após a drenagem do fluido ascítico) e um índice de Karnofsky superior a 60 para utilizar este medicamento.

Efeitos secundários relacionados com a perfusão são muito frequentes (ver secção 4). Ser-lhe-ão administrados outros medicamentos para reduzir a febre, a dor ou a inflamação causada por Removab (ver secção 3).

Crianças e adolescentes

Removab não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Removab

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar Removab se estiver grávida, a menos que tal seja claramente necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir efeitos secundários tais como tonturas ou arrepios durante ou após a administração, não deve conduzir nem utilizar máquinas até estes desaparecerem.

3. Como utilizar Removab

Removab ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro. Após a perfusão de Removab será observado conforme foi decidido pelo seu médico.

Antes de iniciar e durante o tratamento com Removab, podem ser-lhe administrados outros medicamentos para reduzir a febre, a dor ou a inflamação causada por Removab.

Removab é administrado na forma de 4 perfusões intraperitoneais com aumento da dose (10, 20, 50 e 150 microgramas), separadas por, pelo menos, 2 dias de calendário livres de perfusão (por exemplo, receberá uma perfusão no dia 0, 3, 7, 10). A perfusão deve ser administrada com um débito constante com uma duração de tempo de, pelo menos, 3 horas. O período de tratamento total não deve exceder 20 dias.

Durante todo o período do tratamento, ser-lhe-á colocado um cateter no seu espaço abdominal (intraperitoneal) até ao dia a seguir à sua última perfusão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários graves mais frequentes de Removab são efeitos secundários relacionados com a perfusão e efeitos secundários relacionados com o sistema gastrointestinal (estômago e intestinos).

Efeitos secundários relacionados com a perfusão

Durante e após a perfusão com Removab, mais de 1 em 10 doentes (muito frequente) apresentarão provavelmente efeitos secundários relacionados com a perfusão. Os efeitos secundários relacionados

com a perfusão mais frequentes, que geralmente são ligeiros a moderados, são febre, arrepios, sensação de enjoo e vômitos.

No caso de estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico logo que possível. O seu médico pode considerar reduzir o débito de perfusão de Removab ou administrar-lhe um tratamento adicional para reduzir estes sintomas.

Em 4 de 100 doentes pode desenvolver-se um complexo de sintomas, incluindo batimento cardíaco muito rápido, febre e falta de ar. Estes sintomas ocorrem geralmente no prazo de 24 horas após a perfusão de Removab e podem constituir perigo de vida, mas podem ser bem tratados com um tratamento adicional.

No caso de estes sintomas ocorrerem, fale imediatamente com o seu médico, uma vez que estes efeitos secundários requerem atenção e tratamento imediato.

Efeitos secundários relacionados com o sistema gastrointestinal

As reações gastrointestinais, como dor abdominal, sensação de enjoo, vômitos e diarreia, podem ocorrer em mais de 1 em 10 doentes (muito frequente), mas são na sua maioria ligeiros a moderados e respondem bem a um tratamento adicional.

No caso de estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico logo que possível. O seu médico pode considerar reduzir o débito de perfusão de Removab ou administrar-lhe um tratamento adicional para reduzir estes sintomas.

Outros efeitos secundários graves

Efeitos secundários graves muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Cansaço

Efeitos secundários graves frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Perda de apetite
- Desidratação
- Redução nos glóbulos vermelhos (anemia)
- Redução dos níveis de cálcio e sódio no sangue
- Batimento cardíaco muito acelerado
- Tensão arterial alta ou baixa
- Dor abdominal acompanhada por dificuldade em defecar ou bloqueio intestinal, prisão de ventre
- Falta de ar
- Acumulação de fluido à volta dos pulmões que provoca dor torácica e falta de ar
- Inflamação dos canais biliares
- Vermelhidão cutânea, erupção cutânea
- Batimento cardíaco muito acelerado, febre, falta de ar, sensação de desmaio ou tonturas
- Complexo de reações devido à libertação dos mediadores da inflamação
- Agravamento do estado geral de saúde, sensação geral de mal-estar e fraqueza
- Retenção de líquidos
- Hipersensibilidade

Efeitos secundários graves pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Caroços sob a pele na parte de trás das pernas que podem ficar em ferida e deixar cicatrizes
- Inflamação e dor ou ardor e picadas na área à volta do cateter
- Redução do número de plaquetas sanguíneas, problemas na coagulação sanguínea
- Hemorragia no estômago ou intestinos, demonstrada por vômitos de sangue ou por fezes vermelhas ou negras
- Reação cutânea, reação alérgica cutânea grave (dermatite)
- Ataques
- Problemas pulmonares incluindo coágulo sanguíneo nos pulmões
- Níveis de oxigénio baixos no sangue
- Problemas renais graves

- Extravasamento (fuga inadvertida do medicamento administrado do sistema do cateter intraperitoneal para os tecidos circundantes)

No caso de estes sintomas ocorrerem, informe o seu médico logo que possível. Alguns destes efeitos secundários podem necessitar de tratamento médico.

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor
- Redução ou aumento do número de glóbulos brancos
- Redução dos níveis sanguíneos de potássio
- Redução nos níveis de proteína no sangue
- Aumento da bilirrubina no sangue
- Sensação de vertigem
- Indigestão, problemas de estômago (gástricos), azia, sentir-se inchado, flatulência, boca seca
- Sintomas de tipo gripal
- Tonturas ou dor de cabeça
- Dor no tórax
- Aumento da sudorese
- Infecções
- Aumento nos níveis de proteínas na urina
- Dor nas costas, músculos e articulações doridos
- Sentir ansiedade e ter dificuldade em dormir
- Erupção cutânea com comichão ou urticária
- Vermelhidão da pele na zona à volta do cateter
- Rubor
- Tosse

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Removab

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Removab

- A substância ativa é catumaxomab (50 microgramas em 0,5 ml, correspondendo a 0,1 mg/ml).

- Os outros componentes são citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Removab e conteúdo da embalagem

Removab é apresentado na forma de um concentrado límpido e incolor para solução para perfusão numa seringa pré-cheia com uma cânula. Embalagens de 1.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.emea.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para informação acerca da diluição e da administração de Removab, consultar a secção 6.6 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) incluído em cada embalagem de Removab 10 microgramas e Removab 50 microgramas, respetivamente.

ANEXO IV

FUNDAMENTOS PARA UMA RENOVAÇÃO ADICIONAL

Medicamento já não autorizado

- **Fundamentos para uma renovação adicional**

Com base nos dados que ficaram disponíveis desde a concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial, o CHMP considera que a relação benefício/risco de Removab permanece positiva, mas considera que o seu perfil de segurança tem de ser cuidadosamente vigiado pelas seguintes razões:

- Incerteza no conhecimento sobre os efeitos desfavoráveis raros uma vez que a base de dados de segurança continua muito limitada devido ao baixo número de doentes tratados com Removab.

Por conseguinte, com base no perfil de segurança de Removab, que requer a submissão de RPSs anuais, o CHMP concluiu que o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve submeter um pedido de renovação adicional daqui a 5 anos.

Medicamento já não autorizado