

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Removab 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută conține catumaxomab* 10 micrograme în 0,1 ml soluție, corespunzând la 0,1 mg/ml.

*anticorp monoclonal de tip IgG2, hibrid, de șoarece și șobolan, produs pe o linie de celule hibrid-hibridom de șoarece și de șobolan

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Removab este indicat pentru tratamentul intraperitoneal al ascitei maligne la adulți cu carcinoame, MACEp-pozitive, când terapia standard nu este disponibilă sau nu mai este posibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Removab trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Înainte de perfuzie intraperitoneală, se recomandă administrarea premedicației cu medicamente analgezice / antipiretice / antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.4).

Schema de administrare a Removab cuprinde următoarele patru perfuzii intraperitoneale:

prima doză:	10 micrograme în ziua 0
a doua doză:	20 micrograme în ziua 3
a treia doză:	50 micrograme în ziua 7
a patra doză:	150 micrograme în ziua 10

Removab trebuie administrat sub formă de perfuzie intraperitoneală cu viteză constantă, cu un timp de perfuzare de cel puțin 3 ore. În studiile clinice s-au investigat timpi de perfuzare de 3 ore și de 6 ore. Pentru administrarea primeia dintre cele patru doze se poate lua în considerare un timp de perfuzare de 6 ore, în funcție de starea de sănătate a pacientului.

Între zilele cu perfuzii trebuie să existe un interval de cel puțin două zile calendaristice fără perfuzie. Intervalul dintre zilele de perfuzie poate fi prelungit în cazul apariției unor reacții adverse relevante. Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 20 zile.

Monitorizare

Se recomandă monitorizarea adecvată a pacientului după terminarea perfuziei cu Removab. În studiul pivot pacienții au fost monitorizați timp de 24 ore după fiecare perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost investigați pacienții cu insuficiență hepatică cu un grad de severitate superior formei moderate și/sau cu mai mult de 70% din ficat metastazat și/sau cu tromboza sau obstrucția venei porte. La acești pacienți, tratamentul cu Removab trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu / risc (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu au fost investigați pacienții cu insuficiență renală cu un grad de severitate superior formei ușoare. La acești pacienți, tratamentul cu Removab trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu / risc (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Removab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația acordată.

Mod de administrare

Removab trebuie administrat **numai în perfuzie intraperitoneală**.

Removab **nu trebuie** administrat în bolus intraperitoneal sau pe oricare altă cale de administrare în afara celei intraperitoneale.

Pentru informații privind sistemul de perfuzare care trebuie utilizat, vezi pct. 4.4.

Precauții care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului

Înainte de administrare, concentratul Removab pentru soluție perfuzabilă este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția diluată de Removab este apoi administrată pe cale intraperitoneală, sub formă de perfuzie cu ritm constant, utilizând un sistem adecvat de pompă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la proteine murine (de șobolan și/sau de șoarece).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Removab **nu trebuie** administrat în bolus sau pe orice altă cale de administrare în afara celei intraperitoneale.

Simptome legate de eliberarea citokinelor

Deoarece eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și citotoxice este inițiată prin legarea catumaxomab de celulele imune și de celulele tumorale, simptomele clinice legate de eliberarea citokinelor, cum sunt febră, greață, vărsături și frisoane, au fost foarte frecvent raportate în timpul și după administrarea Removab (vezi pct. 4.8). Dispneea și hipotensiunea sau hipertensiunea arterială apar frecvent. În studiile clinice, la pacienți cu ascită malignă, înainte de perfuzia cu Removab, în mod obișnuit a fost administrat paracetamol 1.000 mg pe cale intravenoasă, pentru tratamentul durerii și controlul febrei. În ciuda acestei premedicații, pacienții au prezentat reacțiile adverse descrise mai sus, cu o intensitate de până la gradul 3, conform criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale *US National Cancer Institute* (Institutului Național de Cancer al SUA) versiunea 3.0. Se recomandă premedicație diferită sau suplimentară, standard, cu medicamente analgezice / antipiretice / antiinflamatoare nesteroidiene.

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS) care poate apărea, de asemenea, frecvent, datorită mecanismului de acțiune al catumaxomab, apare în general, într-un interval de 24 ore după perfuzia cu Removab și se manifestă prin simptome de febră, tahicardie, tahipnee și leucocitoză (vezi pct. 4.8).

Terapia standard sau premedicația, de exemplu cu analgezice /antipiretice / antiinflamatoare nesteroidiene sunt adecvate pentru limitarea riscului.

Durerea abdominală

Durerea abdominală a fost raportată frecvent ca o reacție adversă. Acest efect tranzitoriu este considerat parțial o consecință a căii de administrare intraperitoneală.

Starea fizică și IMC

Înainte de tratamentul cu Removab pacienții trebuie să prezinte o stare fizică adecvată, exprimată prin indicele de masă corporală (IMC) >17 (care trebuie evaluat după drenarea lichidului de ascită) și indicele Karnofsky >60.

Infecții acute

Nu se recomandă administrarea Removab în prezența factorilor care interferează cu sistemul imun, în special infecțiile acute.

Drenajul ascitei

Controlul medical adecvat al drenajului ascitei constituie o condiție prealabilă a tratamentului cu Removab, pentru asigurarea stabilității funcțiilor circulatorie și renală. Acesta trebuie să includă drenajul ascitei, cel puțin până la oprirea curgerii spontane sau ameliorării simptomelor și, dacă este cazul, tratament substitutiv de suport, cu soluții cristaloide și/sau coloizi.

Pacienții cu insuficiență hemodinamică, edem sau hipoproteinemie

Înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Removab trebuie evaluate volemia, proteinemia, tensiunea arterială, pulsul și funcția renală. **Înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Removab trebuie tratate anumite stări patologice, cum sunt hipovolemia, hipoproteinemia, hipotensiunea arterială, decompensarea circulatorie și insuficiența renală acută.**

Insuficiență hepatică sau obstrucția sau tromboza venei porte

Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență hepatică cu un grad de severitate superior formei moderate și / sau cu cel puțin 70% din ficat metastazat și/sau cu obstrucția sau tromboza venei porte. Tratamentul cu Removab la acești pacienți trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu/ risc.

Insuficiență renală

Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență renală cu un grad de severitate superior formei ușoare. La acești pacienți, tratamentul cu catumaxomab trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu / risc.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea catumaxomab la gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Removab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă catumaxomab/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a

întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Removab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul catumaxomab asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Removab are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienților care prezintă simptome provocate de perfuzie trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la diminuarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise mai jos rezultă dintr-o analiză integrată cu privire la siguranță, incluzând 12 studii clinice. Catumaxomab s-a administrat intraperitoneal la 728 pacienți, sub formă de perfuzii cu durată de 6 ore la 293 pacienți și sub formă de perfuzii cu durată de 3 ore la 435 pacienți.

Profilul general de siguranță al Removab este caracterizat prin simptome legate de eliberarea de citokine și prin reacții gastro-intestinale.

Reacțiile legate de eliberarea de citokine: SRIS (Sindromul de răspuns inflamator sistemic), o asociere de tahicardie, febră și/sau dispnee, care, posibil, poate pune viața în pericol, poate apărea în decurs de 24 ore după perfuzia cu catumaxomab și se vindecă sub tratament simptomatic. Alte reacții legate de eliberarea de citokine, cum sunt febră, frisoane, greață și vărsături, sunt reacții raportate foarte frecvent, având o intensitate de gradul 1 și 2 conform clasificării CTCEA (Institutul Național de Cancer al SUA, versiunea 4.0).

Aceste simptome reflectă mecanismul de acțiune al catumaxomab și sunt, în general, complet reversibile.

Reacțiile gastro-intestinale, cum sunt durere abdominală, greață, vărsături și diaree, sunt foarte frecvente și apar, în general, cu intensități de gradul 1 sau 2 conform clasificării CTCEA, dar au fost observate și cu intensități mai mari. Aceste reacții adverse răspund la tratamentul simptomatic adecvat.

Profilele de siguranță ale catumaxomab în cazul utilizării unui timp de perfuzare de 3 ore, comparativ cu un timp de perfuzare de 6 ore, sunt similare în ceea ce privește natura, frecvența și severitatea acestora. În legătură cu administrarea pe parcursul a 3 ore, s-a observat o frecvență crescută a unor reacții adverse, incluzând frisoane și hipotensiune arterială (gradul 1/2), diaree (toate gradele) și oboseală (gradul 1/2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 1, reacțiile adverse raportate sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu catumaxomab

Infecții și infestări	
<i>Frecvente</i>	Infecție.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Eritem indurat*, infecții legate de dispozitiv*.
Tulburări hematologice și limfatice	
<i>Frecvente:</i>	Anemie*, limfopenie, leucocitoză, neutrofilie.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Trombocitopenie*, coagulopatie*.
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Frecvente</i>	Sindrom legat de eliberarea de citokine*, hipersensibilitate*.

Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Frecvente</i>	Scădere a apetitului alimentar* / anorexie, deshidratare*, hipokaliemie, hipoalbuminemie, hiponatremie*, hipocalcemie*, hipoproteinemie.
Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	Anxietate, insomnie.
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Frecvente</i>	Cefalee, amețeli.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Convulsii*.
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Frecvente</i>	Vertij.
Tulburări cardiace	
<i>Frecvente</i>	Tahicardie*, incluzând tahicardie sinusală.
Tulburări vasculare	
<i>Frecvente</i>	Hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială*, congestia feței.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Frecvente</i>	Dispnee*, epanșament pleural*, tuse.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Embolie pulmonară*, hipoxie*.
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente:</i>	Durere abdominală*, greață*, vărsături*, diaree*.
<i>Frecvente</i>	Constipație*, dispepsie, distensie abdominală, subileus*, flatulență, tulburare gastrică, ileus*, boală de reflux gastroesofagian, xerostomie.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hemoragie gastro-intestinală*, obstrucție intestinală*.
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente</i>	Colangită*, hiperbilirubinemie.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Frecvente</i>	Erupție cutanată tranzitorie*, eritem*, hiperhidroză, prurit.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacție cutanată*, dermatită alergică*.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Frecvente</i>	Durere lombară, mialgie, artralgie.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Frecvente</i>	Proteinurie.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Insuficiență renală acută*.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente:</i>	Febră*, fatigabilitate*, frisoane.
<i>Frecvente</i>	Durere, astenie*, <u>Sindromul de răspuns inflamator sistemic*</u> , edem, incluzând edem periferic*, deteriorare fizică generală a stării de sănătate*, durere toracică, afecțiune de tip gripal, stare generală de rău*, eritem la locul aplicării cateterului.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Extravazare*, inflamație la locul aplicării*.

* au fost de asemenea raportate sub formă de reacții adverse grave.
 pentru sublinieri vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Se utilizează următoarele definiții ale criteriilor CTCEA ale *US National Cancer Institute* (versiunea 4.0):

gradul 1 conform clasificării CTCEA = ușor, gradul 2 conform clasificării CTCEA = moderat; gradul 3 conform clasificării CTCEA = sever, gradul 4 conform clasificării CTCEA = cu risc vital

Simptome legate de eliberarea de citokine, cu intensități mai mari

La 5,1% dintre pacienți, febra a atins o intensitate de gradul 3 conform clasificării CTCEA, aceeași intensitate fiind observată și în cazul sindromului legat de eliberarea de citokine (1,0%), frisoanelor (0,8%), greței (3,4%), vărsăturilor (4,4%), dispneei (1,6%) și hipotensiunii arteriale /hipertensiunii

arteriale (2,1% / 0,8%). Dispneea cu intensitate de gradul 4 conform clasificării CTCEA s-a raportat la un pacient (0,1%) iar hipotensiunea arterială cu intensitate de gradul 4 conform clasificării CTCEA s-a raportat la 3 pacienți (0,4%). Simptomele de durere și febră pot fi ameliorate sau evitate prin administrarea de premedicație (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS)

Într-un interval de 24 ore după administrarea perfuziei cu catumaxomab, la 3,8% dintre pacienți s-au observat simptome de SRIS. La trei pacienți (0,4%) s-a observat o intensitate de gradul 4 conform clasificării CTCEA. Aceste reacții au fost rezolvate în urma tratamentului simptomatic.

Durere abdominală

La 43,7% din pacienți s-a raportat durerea abdominală ca reacție adversă, care a atins gradul 3, la 8,2% din pacienți, dar s-a rezolvat sub tratament simptomatic.

Enzime hepatice

După administrarea Removab s-a observat în mod frecvent o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice. În general, modificările parametrilor de laborator nu au fost relevante din punct de vedere clinic, iar majoritatea au revenit la concentrațiile de la momentul inițial, după încheierea tratamentului.

Dignosticarea și tratamentul suplimentare trebuie luate în considerare numai în cazul unor creșteri relevante din punct de vedere clinic sau persistente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa X](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. Pacienții cărora li s-a administrat o doză de catumaxomab mai mare decât doza recomandată au prezentat reacții adverse mai severe (gradul 3).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, Anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC09

Mecanism de acțiune

Catumaxomab este un anticorp monoclonal hibrid de șobolan-șoarece, cu funcție triplă, direcționat în mod specific împotriva moleculei de adeziune a celulei epiteliale (MACEp) și antigenului CD3. Antigenul MACEp este exprimat în exces în majoritatea carcinoamelor (Tabelul 2). CD3 este exprimat pe celulele T mature, ca o componentă a receptorului celulelor T. Un al treilea situs funcțional de legare în regiunea Fc a catumaxomab permite interacțiunea cu celule imunitare accesorii, prin intermediul receptorilor Fcγ.

Datorită proprietăților de legare ale catumaxomab, celulele tumorale, celulele T și celulele imunitare accesorii ajung în imediată vecinătate. În consecință, este indusă o reacție imunologică dirijată împotriva celulelor tumorale, care include diferite mecanisme de acțiune, cum sunt activarea celulelor T, citotoxicitatea mediată celular, dependentă de anticorpi (CCDA), citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) și fagocitoză. Aceasta poate determina distrugerea celulelor tumorale.

Tabelul 2 Exprimarea MACEp în cele mai relevante tipuri de cancer care cauzează ascite

Tip de cancer	Date din literatură		Date retrospective din studiul IP-CAT-AC-03
	Procent de tumori care exprimă MACEp	Procentul de efuziuni MACEp-pozitive	Procentul de efuziuni MACEp-pozitive
Ovarian	90-92	79-100	98
Gastric	96	75-100	100
De colon	100	87-100	100
Pancreatic	98	83-100	80
Mamar	45*-81	71-100	86
Endometrial	94	100	100

*= cancer mamar lobular

Efecte farmacodinamice

Activitatea antitumorală a catumaxomab a fost demonstrată *in vitro* și *in vivo*. *In vitro*, distrugerea efectivă a celulelor tumorale, mediată de către catumaxomab, a fost observată pentru celule-țintă cu nivel mic și mare de exprimare a antigenului MACEp, independent de tipul primar al tumorii. Activitatea antitumorală *in vivo* a catumaxomab a fost confirmată pe un model de carcinom ovarian la șoarece, compromis din punct de vedere imunologic, la care dezvoltarea tumorii a fost întârziată prin tratamentul intraperitoneal cu catumaxomab și celule mononucleare din sângele periferic uman.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea catumaxomab a fost demonstrată în două studii clinice de fază III. În aceste studii clinice nu au fost incluși pacienți neucrazieni.

IP-REM-AC-01

Un studiu clinic pivot, cu două brațe de tratament, randomizat, de tip deschis, de fază II/III, la 258 pacienți cu ascită malignă simptomatică datorată unor carcinoame MACEp-pozitive; dintre aceștia, 170 pacienți au fost randomizați la tratamentul cu catumaxomab. Acest studiu a comparat paracenteza în asociere cu administrarea catumaxomab, față de paracenteza ca monoterapie (control).

Catumaxomab a fost administrat pacienților la care terapia standard nu era disponibilă sau nu mai era posibilă și care aveau un status de performanță Karnofsky de cel puțin 60. Catumaxomab a fost administrat sub formă de patru perfuzii intraperitoneale cu doze crescute de 10, 20, 50 și 150 micrograme, în zilele 0, 3, 7 și respectiv 10 (vezi pct. 4.2). În studiul pivot IP-REM-AC-01, 98,1% dintre pacienți au fost spitalizați pe o perioadă mediană de 11 zile.

În acest studiu, criteriul principal final de evaluare al eficacității a fost timpul de supraviețuire în absența puncției; acesta a fost un criteriu principal final compus, definit prin intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sau până la deces, indiferent de care din ele a apărut mai întâi.

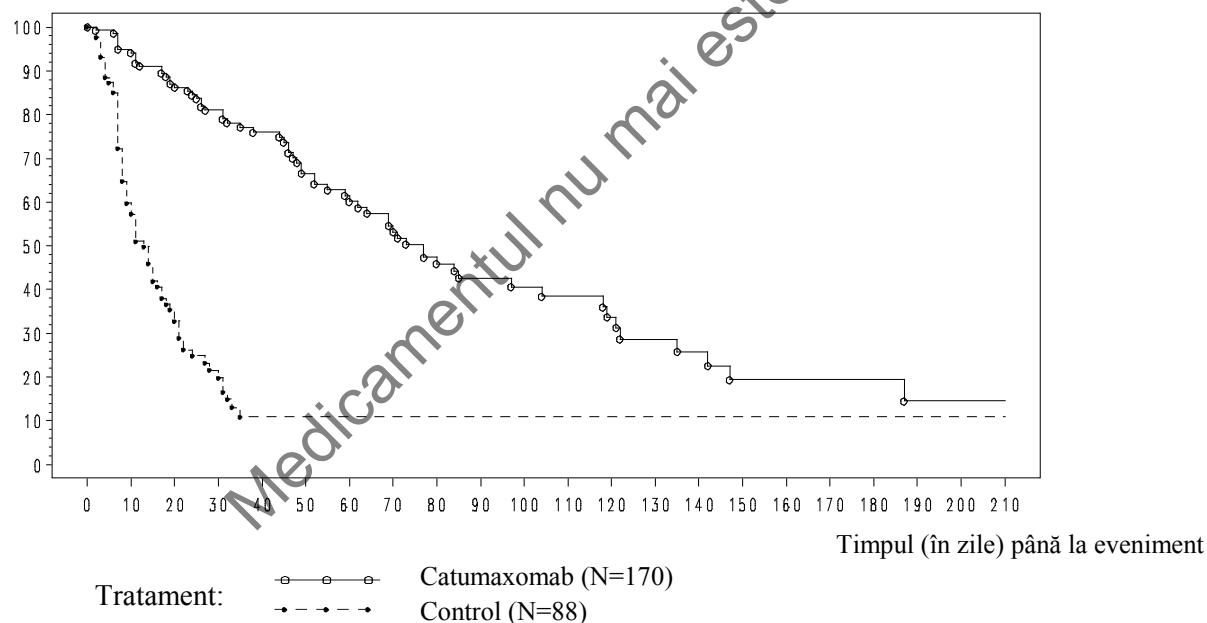
În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele privind timpul median de supraviețuire în absența puncției și timpul până când devine necesară prima puncție terapeutică a ascitei. Estimările Kaplan Meier pentru intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sunt prezentate în Figura 1.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea (durata supraviețuirii în absența puncției și intervalul de timp până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei) în cazul studiului IP-REM-AC-01

Variabilă	Paracenteză + catumaxomab (N=170)	Paracenteză (control) (N=88)
Durata supraviețuirii în absența puncției		
Durata mediană a supraviețuirii în absența puncției (zile)	44	11
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[31; 49]	[9; 16]
valoarea-p (testul log-rank)	< 0,0001	
Raportul de risc (RR)	0,310	
ÎI 95% pentru RR	[0,228; 0,423]	
Timpul până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei		
Timpul median până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei (zile)	77	13
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[62;104]	[9; 17]
valoarea-p (testul log-rank)	< 0,0001	
Raportul de risc (RR)	0,169	
ÎI 95% pentru RR	[0,114; 0,261]	

Figura 1 Estimările Kaplan-Meier privind timpul necesar până la prima puncție terapeutică pentru ascită în studiul IP-REM-AC-01

Probabilitatea estimată de a fi fără puncție (%)



N: numărul de pacienți din grupul de tratament.

Eficacitatea tratamentului asociat cu paracenteză și catumaxomab la pacienții cu ascită malignă datorată carcinoamelor MACEp-pozitive a fost statistic semnificativ superioară paracentezei ca monoterapie, din punct de vedere al supraviețuirii în absența puncției și al intervalului de timp până când a fost necesară prima puncție terapeutică a ascitei.

După terminarea studiului, pacienții au fost ținuti sub observație până la sfârșitul vieții pentru a se evalua rezultatele asupra supraviețuirii generale (Tabelul 4).

Tabelul 4: Supraviețuirea generală în cazul studiului IP-REM-AC-01, în faza de post-studiu

	Paracenteză + catumaxomab (N=170)	Paracenteză (control) (N=88)
Raportul de risc (RR)	0,798	
ÎI 95% pentru RR	[0,606 ; 1,051]	
Rata supraviețuirii la 6 luni	27,5%	17,1%
Rata supraviețuirii la 1 an	11,4%	2,6%
Durata mediană a supraviețuirii totale (zile)	72	71
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[61; 98]	[54; 89]
valoarea-p (testul log-rank)	0,1064	

În ansamblu, 45 din 88 de pacienți (51%) din grupul de control au fost redistribuiți pentru a li se administra tratament activ cu catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Acest studiu de confirmare, randomizat, cu două brațe de tratament, de tip deschis, de fază IIIb, efectuat la 219 pacienți cu cancer epitelial cu ascită malignă simptomatică, care necesită puncție terapeutică a ascitei, a investigat tratamentul cu catumaxomab plus premedicație cu 25 mg de prednisolon față de catumaxomab administrat ca monoterapie. Catumaxomab a fost administrat sub formă de patru perfuzii intraperitoneale, cu durată de 3 ore, cu viteză constantă, cu doze de 10, 20, 50 și 150 micrograme în zilele 0, 3, 7 și respectiv 10, la ambele grupuri. Populația de pacienți a fost comparabilă cu cea din studiul pivot.

Pentru a evalua impactul premedicației cu prednisolon asupra siguranței și eficacității, au fost investigate criteriul principal final de evaluare al siguranței „scorul compus privind siguranța” și criteriul co-principal final de evaluare al eficacității „timpul de supraviețuire în absența puncției”.

Scorul compus privind siguranța a evaluat frecvența și severitatea principalelor reacții adverse cunoscute, pirexie, greață, vărsături și durere abdominală, la ambele grupuri de tratament. Administrarea de prednisolon ca premedicație nu a dus la o reducere a acestor reacții adverse.

Criteriul principal final de evaluare al eficacității, timpul de supraviețuire în absența puncției, a fost un criteriu final compus, definit prin intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sau până la deces, indiferent de care dintre ele a apărut mai întâi (la fel ca în cazul studiului pivot).

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea (durata supraviețuirii în absența puncției și intervalul de timp până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei) în cazul studiului IP-CAT-AC-03

Variabilă	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Populația globală (N=219)
Durata supraviețuirii în absența puncției			
Durata mediană a supraviețuirii în absența puncției (zile)	30	37	35
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
valoarea-p (testul log-rank)	0,402		
Raportul de risc (RR) (Catumaxomab față de Catumaxomab + Prednisolon)	1,130		
ÎI 95% pentru RR	[0,845; 1,511]		
Timpul până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei			
Timpul median până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei (zile)	78	102	97
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
valoarea-p (testul log-rank)	0,599		
Raportul de risc (RR) (Catumaxomab față de Catumaxomab + Prednisolon)	0,901		
ÎI 95% pentru RR	[0.608; 1.335]		

A fost evaluat un criteriu secundar final de evaluare al eficacității – supraviețuirea generală (Tabelul 6).

Tabelul 6 Supraviețuirea generală în cazul studiului IP-CAT-AC-03 în faza post-studiu

	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Populația globală (N=219)
Durata mediană a supraviețuirii totale (zile)	124	86	103
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[97,0; 169,0]	[72,0, 126,0]	[82; 133]
valoarea-p (testul log-rank)	0,186		
Raportul de risc (RR) (Catumaxomab față de Catumaxomab + Prednisolon)	1,221		
ÎI 95% pentru RR	[0,907 ;1,645]		

Imunogenitate

Inducerea anticorpilor umani antimurini (de șobolan și/sau șoarece) (HAMA/HARA) reprezintă un efect intrinsec al anticorpilor monoclonali murini. Datele curente cu privire la catumaxomab, derivate dintr-un studiu pivot, au arătat că numai 5,6% dintre pacienți (7/124 pacienți) erau HAMA- pozitivi

înaintea celei de-a patra perfuzii. HAMA erau prezenți la 94% din pacienți, la o lună după ultima perfuzie cu catumaxomab. Nu s-au observat reacții de hipersensibilitate. Pacienții care au dezvoltat HAMA după 8 zile de tratament cu catumaxomab au prezentat o mai bună evoluție clinică, măsurată prin perioada de supraviețuire în absența punției, intervalul de timp până la următoarea punție și supraviețuirea generală, în comparație cu pacienții HAMA-negativi.

Într-un studiu de fezabilitate care a evaluat un al doilea ciclu de perfuzii intraperitoneale constând din 10, 20, 50 și 150 micrograme de catumaxomab la 8 pacienți cu ascită malignă din cauza carcinoamelor (IP-CAT-AC-04) au fost detectați AAM [anticorpi anti-medicament] în toate probele de ascită și plasmatice disponibile, la selectare. Rezultatele analizelor pacienților au rămas pozitive pentru AAM în timpul fazei de tratament și al celei de urmărire. În pofida concentrațiilor AAM preexistente, tuturor pacienților li s-au administrat toate cele 4 perfuzii cu catumaxomab. Durata mediană a supraviețuirii în absența punției a fost de 47,5 zile, timpul median până când a fost necesară prima punție terapeutică 60,0 zile și valoarea mediană a supraviețuirii generale 406,5 zile. Toți pacienții s-au confruntat cu simptome asociate modului de acțiune al catumaxomab, cu un profil de siguranță comparabil ca natură cu cel al primului ciclu de tratament intraperitoneal. Nu s-au observat reacții de hipersensibilitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristicile farmacocinetice ale catumaxomab în timpul și după administrarea a patru perfuzii intraperitoneale de 10, 20, 50 și 150 micrograme catumaxomab au fost investigate la 13 pacienți cu ascită malignă simptomatică, datorată carcinoamelor MACEp- pozitive.

Variabilitatea între subiecți a fost crescută. Media geometrică a C_{max} plasmatice a fost de aproximativ 0,5 ng/ml, (interval de 0 până la 2,3) și media geometrică a ASC plasmatice a fost de aproximativ 1,7 zi*ng/ml (interval < LIDC (limită inferioară de cuantificare) de 13,5). Media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică terminal aparent prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost de aproximativ 2,5 zile, (interval de 0,7 – 17).

Catumaxomab a fost detectabil în lichidul de ascită și în plasmă. Concentrațiile au crescut odată cu numărul perfuziilor și dozelor aplicate la majoritatea pacienților. Concentrațiile plasmatice au avut tendința de scădere după atingerea valorilor maxime, după fiecare doză.

Grupuri speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii în acest sens.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea catumaxomab la modele animale nu a determinat niciun semn de toxicitate acută anormală sau legată de medicament sau semne de intoleranță locală la locul injectării sau perfuziei. Cu toate acestea, datele respective au valoare limitată datorită specificității înalte de specie a catumaxomab.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și toxicitatea asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric monohidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct.6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare

Soluția preparată pentru perfuzie este stabilă din punct de vedere fizic și chimic timp de 48 ore la 2° – 8°C și timp de 24 ore la o temperatură care să nu depășească 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 ore la 2 – 8°C, cu excepția situației în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în seringă preumplută (sticlă tip I, siliconată) cu dop cu piston (cauciuc brombutilic) și sistem de închidere de tip Luer Lock (polipropilenă siliconată și policarbonat) cu capac fără filet la partea superioară (cauciuc butadien stirenice) cu canulă; mărimea ambalajului: 1.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Materiale și echipament necesar

Următoarele componente trebuie utilizate pentru diluarea și administrarea Removab, deoarece Removab este compatibil numai cu:

- seringi de 50 ml din polipropilenă
- tuburi de perfuzie din polietilenă cu diametru intern de 1 mm și lungime de 150 cm
- valve de perfuzie din policarbonat /conexiuni în formă de Y
- catetere din poliuretan, cu sau fără strat de silicon

În plus, sunt necesare următoarele:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- pompă de perfuzie de precizie

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Removab trebuie preparat de către personal medical specializat, prin utilizarea unei tehnici aseptice adecvate. Suprafața externă a seringii preumplute nu este sterilă.

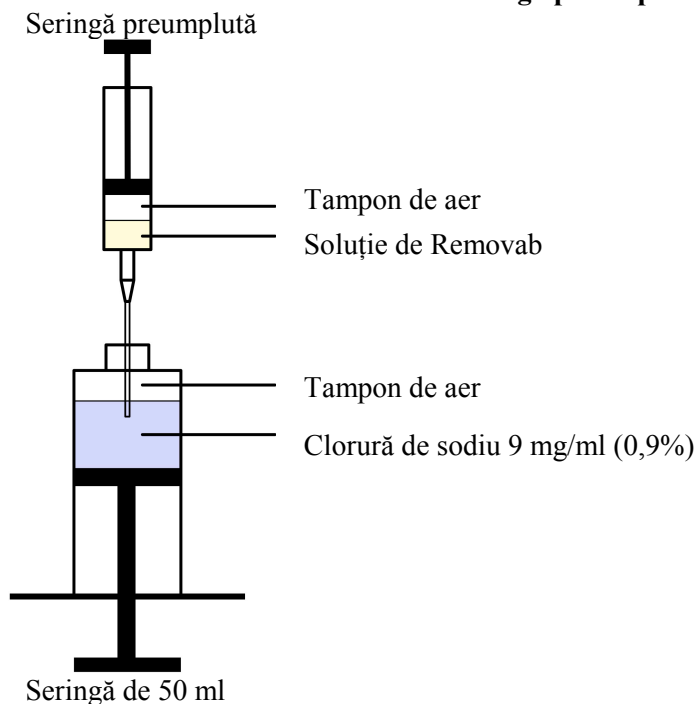
- În funcție de doză, cantitatea adecvată de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) este extrasă cu o seringă de 50 ml (Tabelul 7).
- Un tampon de aer suplimentar, de cel puțin 3 ml trebuie inclus în seringă de 50 ml.

- Trebuie îndepărtat capacul fără filet al seringii preumplute cu Removab, cu vârful orientat în sus.
- Se atașează canula prevăzută la seringă preumplută cu Removab. Pentru fiecare seringă se utilizează o canulă nouă.
- Canula seringii preumplute este introdusă prin orificiul seringii de 50 ml, astfel încât canula să fie scufundată în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
- Întregul conținut al seringii (concentratul de Removab și tamponul de aer) trebuie injectat din seringă preumplută direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Tija pistonului NU trebuie retrasă pentru a clăti seringă preumplută, pentru a evita contaminarea și a vă asigura că este eliminat volumul corect.
- Seringa de 50 ml trebuie acoperită cu un capac și agitată ușor pentru a amesteca soluția. Se elimină orice bulă(e) de aer din seringă de 50 ml.
- Eticheta autocolantă, care se află în interiorul cutiei de Removab și pe care este scris textul „Removab diluat. Exclusiv pentru uz intraperitoneal.” trebuie atașată la seringă de 50 ml conținând soluție diluată de Removab pentru perfuzie intraperitoneală. Aceasta este o măsură de precauție care asigură faptul că Removab este administrat prin perfuzie numai pe cale intraperitoneală.
- Se introduce seringă de 50 ml în pompa de perfuzie.

Tabelul 7: Prepararea soluției de Removab pentru perfuzia intraperitoneală

Număr de perfuzii / Doză	Numărul seringii/seringilor preumplute cu Removab		Volumul total de concentrat de Removab pentru soluție perfuzabilă	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Volumul final rezultat pentru administrare
	Seringă preumplută de 10 micrograme	Seringă preumplută de 50 micrograme			
prima perfuzie 10 micrograme	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
a doua perfuzie 20 micrograme	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
a treia perfuzie 50 micrograme			0,5 ml	49,5 ml	50 ml
a patra perfuzie 150 micrograme		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figura 2 Schema transferului Removab din seringă preumplută în seringă de 50 ml



Mod de administrare

Cateterul pentru administrare intraperitoneală trebuie poziționat sub ghidaj ecografic, de către un medic specializat în procedurile de administrare intraperitoneală. Cateterul este utilizat pentru drenajul ascitei și pentru perfuzia Removab diluat și a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se recomandă menținerea cateterului în cavitatea abdominală pe întreaga perioadă de tratament. Acesta poate fi îndepărtat a doua zi după ultima perfuzie.

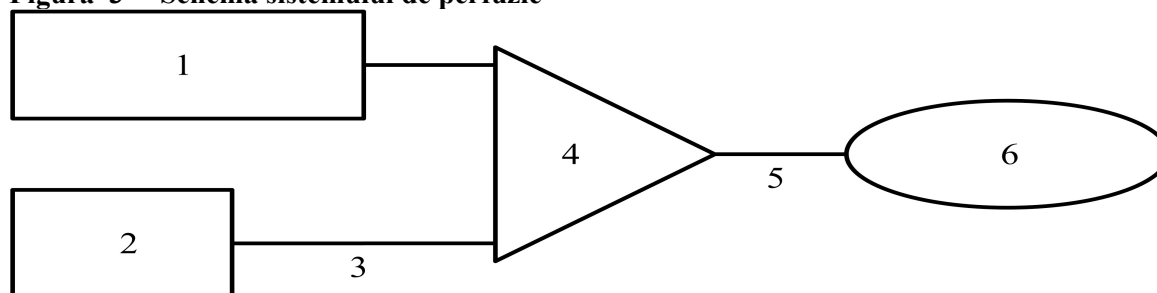
Înainte de fiecare administrare de Removab, lichidul de ascită trebuie drenat cel puțin până la oprirea curgerii spontane sau ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4). În continuare, înainte de fiecare administrare a Removab trebuie perfuzată o cantitate de 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a facilita distribuția anticorpului în cavitatea abdominală.

Removab trebuie administrat intraperitoneal pe parcursul unei perfuzii cu durată de cel puțin 3 ore, printr-un sistem de pompă de perfuzie constantă, conform descrierii de mai jos:

- Seringa de 50 ml care conține soluția diluată de Removab este instalată în pompa de precizie.
- Tubul de perfuzie conectat la pompa de precizie este umplut în prealabil cu soluția perfuzabilă diluată de Removab. Trebuie utilizat un tub de perfuzie cu diametrul intern de 1 mm și lungimea de 150 cm.
- Tubul de perfuzie este conectat la conexiunea în formă de Y.
- La fiecare administrare a soluției de Removab se administrează în paralel în perfuzie 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), printr-o valvă de perfuzie sau printr-o conexiune în formă de Y, în derivația pentru perfuzie a cateterului.
- Viteza de perfuzare a pompei trebuie reglată în funcție de volumul care trebuie administrat și de timpul de perfuzare programat.
- Atunci când seringă cu capacitatea de 50 ml care conține soluția perfuzabilă diluată de Removab este goală, se înlocuiește cu o seringă cu capacitatea de 50 ml care conține 20 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în perfuzie, până la terminarea timpului de perfuzare programat, pentru a elimina volumul mort în derivația pentru perfuzare (aproximativ 2 ml) în condiții nemodificate. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) rămasă poate fi eliminată.
- Cateterul se menține închis până la următoarea perfuzie.

- În ziua următoare ultimei perfuzii se efectuează un drenaj al ascitei până când se oprește curgerea spontană. În continuare cateterul poate fi îndepărtat.

Figura 3 Schema sistemului de perfuzie



- 1 250 ml Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Soluție Removab pentru perfuzie i.p.
- 3 Tub de perfuzie (diametru intern 1 mm, lungime 150 cm)
- 4 Valvă de perfuzie
- 5 Derivație pentru perfuzie
- 6 Cateter

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/512/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 aprilie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Removab 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută conține catumaxomab* 50 micrograme în 0,5 ml soluție, corespunzând la 0,1 mg/ml.

*anticorp monoclonal de tip IgG2, hibrid, de șoarece și șobolan, produs pe o linie de celule hibrid-hibridom de șoarece și de șobolan

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Removab este indicat pentru tratamentul intraperitoneal al ascitei maligne la adulți cu carcinoame, MACEp-pozitive, când terapia standard nu este disponibilă sau nu mai este posibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Removab trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Înainte de perfuzie intraperitoneală, se recomandă administrarea premedicației cu medicamente analgezice / antipiretice / antiinflamatoare nesteriodiene (vezi pct. 4.4).

Schema de administrare a Removab cuprinde următoarele patru perfuzii intraperitoneale:

prima doză:	10 micrograme în ziua 0
a doua doză:	20 micrograme în ziua 3
a treia doză:	50 micrograme în ziua 7
a patra doză:	150 micrograme în ziua 10

Removab trebuie administrat sub formă de perfuzie intraperitoneală cu viteză constantă, cu un timp de perfuzare de cel puțin 3 ore. În studiile clinice s-au investigat timpi de perfuzare de 3 ore și de 6 ore. Pentru administrarea primeia dintre cele patru doze se poate lua în considerare un timp de perfuzare de 6 ore, în funcție de starea de sănătate a pacientului.

Între zilele cu perfuzii trebuie să existe un interval de cel puțin două zile calendaristice fără perfuzie. Intervalul dintre zilele de perfuzie poate fi prelungit în cazul apariției unor reacții adverse relevante. Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 20 zile.

Monitorizare

Se recomandă monitorizarea adecvată a pacientului după terminarea perfuziei cu Removab. În studiul pivot pacienții au fost monitorizați timp de 24 ore după fiecare perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost investigați pacienții cu insuficiență hepatică cu un grad de severitate superior formei moderate și/sau cu mai mult de 70% din ficat metastazat și/sau cu tromboza sau obstrucția venei porte. La acești pacienți, tratamentul cu Removab trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu / risc (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu au fost investigați pacienții cu insuficiență renală cu un grad de severitate superior formei ușoare. La acești pacienți, tratamentul cu Removab trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu / risc (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Removab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația acordată.

Mod de administrare

Removab trebuie administrat **numai în perfuzie intraperitoneală**.

Removab **nu trebuie** administrat în bolus intraperitoneal sau pe oricare altă cale de administrare în afara celei intraperitoneale.

Pentru informații privind sistemul de perfuzare care trebuie utilizat, vezi pct. 4.4.

Precauții care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului

Înainte de administrare, concentratul Removab pentru soluție perfuzabilă este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Soluția diluată de Removab este apoi administrată pe cale intraperitoneală, sub formă de perfuzie cu ritm constant, utilizând un sistem adecvat de pompă.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la proteine murine (de șobolan și/sau de șoarece).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Removab **nu trebuie** administrat în bolus sau pe orice altă cale de administrare în afara celei intraperitoneale.

Simptome legate de eliberarea citokinelor

Deoarece eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și citotoxice este inițiată prin legarea catumaxomab de celulele imune și de celulele tumorale, simptomele clinice legate de eliberarea citokinelor, cum sunt febră, greață, vărsături și frisoane, au fost foarte frecvent raportate în timpul și după administrarea Removab (vezi pct. 4.8). Dispneea și hipotensiunea sau hipertensiunea arterială apar frecvent. În studiile clinice, la pacienți cu ascită malignă, înainte de perfuzia cu Removab, în mod obișnuit a fost administrat paracetamol 1.000 mg pe cale intravenoasă, pentru tratamentul durerii și controlul febrei. În ciuda acestei premedicații, pacienții au prezentat reacțiile adverse descrise mai sus, cu o intensitate de până la gradul 3, conform criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale *US National Cancer Institute* (Institutului Național de Cancer al SUA) versiunea 3.0. Se recomandă premedicație diferită sau suplimentară, standard, cu medicamente analgezice / antipiretice / antiinflamatoare nesteroidiene.

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS) care poate apărea, de asemenea, frecvent, datorită mecanismului de acțiune al catumaxomab, apare în general, într-un interval de 24 ore după perfuzia cu Removab și se manifestă prin simptome de febră, tahicardie, tahipnee și leucocitoză (vezi pct. 4.8).

Terapia standard sau premedicația, de exemplu cu analgezice /antipiretice / antiinflamatoare nesteroidiene sunt adecvate pentru limitarea riscului.

Durerea abdominală

Durerea abdominală a fost raportată frecvent ca o reacție adversă. Acest efect tranzitoriu este considerat parțial o consecință a căii de administrare intraperitoneală.

Starea fizică și IMC

Înainte de tratamentul cu Removab pacienții trebuie să prezinte o stare fizică adecvată, exprimată prin indicele de masă corporală (IMC) >17 (care trebuie evaluat după drenarea lichidului de ascită) și indicele Karnofsky >60.

Infecții acute

Nu se recomandă administrarea Removab în prezența factorilor care interferează cu sistemul imun, în special infecțiile acute.

Drenajul ascitei

Controlul medical adecvat al drenajului ascitei constituie o condiție prealabilă a tratamentului cu Removab, pentru asigurarea stabilității funcțiilor circulatorie și renală. Acesta trebuie să includă drenajul ascitei, cel puțin până la oprirea curgerii spontane sau ameliorării simptomelor și, dacă este cazul, tratament substitutiv de suport, cu soluții cristaloide și/sau coloizi.

Pacienții cu insuficiență hemodinamică, edem sau hipoproteinemie

Înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Removab trebuie evaluate volemia, proteinemia, tensiunea arterială, pulsul și funcția renală. **Înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Removab trebuie tratate anumite stări patologice, cum sunt hipovolemia, hipoproteinemia, hipotensiunea arterială, decompensarea circulatorie și insuficiența renală acută.**

Insuficiență hepatică sau obstrucția sau tromboza venei porte

Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență hepatică cu un grad de severitate superior formei moderate și / sau cu cel puțin 70% din ficat metastazat și/sau cu obstrucția sau tromboza venei porte. Tratamentul cu Removab la acești pacienți trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu/ risc.

Insuficiență renală

Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență renală cu un grad de severitate superior formei ușoare. La acești pacienți, tratamentul cu catumaxomab trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu / risc.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea catumaxomab la gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Removab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă catumaxomab/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a

întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Removab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul catumaxomab asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Removab are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienților care prezintă simptome provocate de perfuzie trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la diminuarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise mai jos rezultă dintr-o analiză integrată cu privire la siguranță, incluzând 12 studii clinice. Catumaxomab s-a administrat intraperitoneal la 728 pacienți, sub formă de perfuzii cu durată de 6 ore la 293 pacienți și sub formă de perfuzii cu durată de 3 ore la 435 pacienți.

Profilul general de siguranță al Removab este caracterizat prin simptome legate de eliberarea de citokine și prin reacții gastro-intestinale.

Reacțiile legate de eliberarea de citokine: SRIS (Sindromul de răspuns inflamator sistemic), o asociere de tahicardie, febră și/sau dispnee, care, posibil, poate pune viața în pericol, poate apărea în decurs de 24 ore după perfuzia cu catumaxomab și se vindecă sub tratament simptomatic. Alte reacții legate de eliberarea de citokine, cum sunt febră, frisoane, greață și vărsături, sunt reacții raportate foarte frecvent, având o intensitate de gradul 1 și 2 conform clasificării CTCEA (Institutul Național de Cancer al SUA, versiunea 4.0).

Aceste simptome reflectă mecanismul de acțiune al catumaxomab și sunt, în general, complet reversibile.

Reacțiile gastro-intestinale, cum sunt durere abdominală, greață, vărsături și diaree, sunt foarte frecvente și apar, în general, cu intensități de gradul 1 sau 2 conform clasificării CTCEA, dar au fost observate și cu intensități mai mari. Aceste reacții adverse răspund la tratamentul simptomatic adecvat.

Profilele de siguranță ale catumaxomab în cazul utilizării unui timp de perfuzare de 3 ore, comparativ cu un timp de perfuzare de 6 ore, sunt similare în ceea ce privește natura, frecvența și severitatea acestora. În legătură cu administrarea pe parcursul a 3 ore, s-a observat o frecvență crescută a unor reacții adverse, incluzând frisoane și hipotensiune arterială (gradul 1/2), diaree (toate gradele) și oboseală (gradul 1/2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 1, reacțiile adverse raportate sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Grupele de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu catumaxomab

Infecții și infestări	
<i>Frecvente</i>	Infecție.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Eritem indurat*, infecții legate de dispozitiv*.
Tulburări hematologice și limfatice	
<i>Frecvente:</i>	Anemie*, limfopenie, leucocitoză, neutrofilie.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Trombocitopenie*, coagulopatie*.
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Frecvente</i>	Sindrom legat de eliberarea de citokine*, hipersensibilitate*.

Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Frecvente</i>	Scădere a apetitului alimentar* / anorexie, deshidratare*, hipokaliemie, hipoalbuminemie, hiponatremie*, hipocalcemie*, hipoproteinemie.
Tulburări psihice	
<i>Frecvente</i>	Anxietate, insomnie.
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Frecvente</i>	Cefalee, amețeli.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Convulsii*.
Tulburări acustice și vestibulare	
<i>Frecvente</i>	Vertij.
Tulburări cardiace	
<i>Frecvente</i>	Tahicardie*, incluzând tahicardie sinusală.
Tulburări vasculare	
<i>Frecvente</i>	Hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială*, congestia feței.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Frecvente</i>	Dispnee*, epanșament pleural*, tuse.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Embolie pulmonară*, hipoxie*.
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente:</i>	Durere abdominală*, greață*, vărsături*, diaree*.
<i>Frecvente</i>	Constipație*, dispepsie, distensie abdominală, subileus*, flatulență, tulburare gastrică, ileus*, boală de reflux gastroesofagian, xerostomie.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Hemoragie gastro-intestinală*, obstrucție intestinală*.
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente</i>	Colangită*, hiperbilirubinemie.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Frecvente</i>	Erupție cutanată tranzitorie*, eritem*, hiperhidroză, prurit.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Reacție cutanată*, dermatită alergică*.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Frecvente</i>	Durere lombară, mialgie, artralgie.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Frecvente</i>	Proteinurie.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Insuficiență renală acută*.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente:</i>	Febră*, fatigabilitate*, frisoane.
<i>Frecvente</i>	Durere, astenie*, <u>Sindromul de răspuns inflamator sistemic*</u> , edem, incluzând edem periferic*, deteriorare fizică generală a stării de sănătate*, durere toracică, afecțiune de tip gripal, stare generală de rău*, eritem la locul aplicării cateterului.
<i>Mai puțin frecvente</i>	Extravazare*, inflamație la locul aplicării*.

* au fost de asemenea raportate sub formă de reacții adverse grave.
 pentru sublinieri vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Se utilizează următoarele definiții ale criteriilor CTCEA ale *US National Cancer Institute* (versiunea 4.0):

gradul 1 conform clasificării CTCEA = ușor, gradul 2 conform clasificării CTCEA = moderat; gradul 3 conform clasificării CTCEA = sever, gradul 4 conform clasificării CTCEA = cu risc vital

Simptome legate de eliberarea de citokine, cu intensități mai mari

La 5,1% dintre pacienți, febra a atins o intensitate de gradul 3 conform clasificării CTCEA, aceeași intensitate fiind observată și în cazul sindromului legat de eliberarea de citokine (1,0%), frisoanelor (0,8%), greței (3,4%), vărsăturilor (4,4%), dispneei (1,6%) și hipotensiunii arteriale /hipertensiunii

arteriale (2,1% / 0,8%). Dispneea cu intensitate de gradul 4 conform clasificării CTCEA s-a raportat la un pacient (0,1%) iar hipotensiunea arterială cu intensitate de gradul 4 conform clasificării CTCEA s-a raportat la 3 pacienți (0,4%). Simptomele de durere și febră pot fi ameliorate sau evitate prin administrarea de premedicație (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS)

Într-un interval de 24 ore după administrarea perfuziei cu catumaxomab, la 3,8% dintre pacienți s-au observat simptome de SRIS. La trei pacienți (0,4%) s-a observat o intensitate de gradul 4 conform clasificării CTCEA. Aceste reacții au fost rezolvate în urma tratamentului simptomatic.

Durere abdominală

La 43,7% din pacienți s-a raportat durerea abdominală ca reacție adversă, care a atins gradul 3, la 8,2% din pacienți, dar s-a rezolvat sub tratament simptomatic.

Enzime hepatice

După administrarea Removab s-a observat în mod frecvent o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice. În general, modificările parametrilor de laborator nu au fost relevante din punct de vedere clinic, iar majoritatea au revenit la concentrațiile de la momentul inițial, după încheierea tratamentului.

Dignosticarea și tratamentul suplimentare trebuie luate în considerare numai în cazul unor creșteri relevante din punct de vedere clinic sau persistente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa X](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. Pacienții cărora li s-a administrat o doză de catumaxomab mai mare decât doza recomandată au prezentat reacții adverse mai severe (gradul 3).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, Anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC09

Mecanism de acțiune

Catumaxomab este un anticorp monoclonal hibrid de șobolan-șoarece, cu funcție triplă, direcționat în mod specific împotriva moleculei de adeziune a celulei epiteliale (MACEp) și antigenului CD3. Antigenul MACEp este exprimat în exces în majoritatea carcinoamelor (Tabelul 2). CD3 este exprimat pe celulele T mature, ca o componentă a receptorului celulelor T. Un al treilea situs funcțional de legare în regiunea Fc a catumaxomab permite interacțiunea cu celule imunitare accesorii, prin intermediul receptorilor Fcγ.

Datorită proprietăților de legare ale catumaxomab, celulele tumorale, celulele T și celulele imunitare accesorii ajung în imediată vecinătate. În consecință, este indusă o reacție imunologică dirijată împotriva celulelor tumorale, care include diferite mecanisme de acțiune, cum sunt activarea celulelor T, citotoxicitatea mediată celular, dependentă de anticorpi (CCDA), citotoxicitatea dependentă de complement (CDC) și fagocitoză. Aceasta poate determina distrugerea celulelor tumorale.

Tabelul 2 Exprimarea MACEp în cele mai relevante tipuri de cancer care cauzează ascite

Tip de cancer	Date din literatură		Date retrospective din studiul IP-CAT-AC-03
	Procent de tumori care exprimă MACEp	Procentul de efuziuni MACEp-pozitive	Procentul de efuziuni MACEp-pozitive
Ovarian	90-92	79-100	98
Gastric	96	75-100	100
De colon	100	87-100	100
Pancreatic	98	83-100	80
Mamar	45*-81	71-100	86
Endometrial	94	100	100

*= cancer mamar lobular

Efecte farmacodinamice

Activitatea antitumorală a catumaxomab a fost demonstrată *in vitro* și *in vivo*. *In vitro*, distrugerea efectivă a celulelor tumorale, mediată de către catumaxomab, a fost observată pentru celule-țintă cu nivel mic și mare de exprimare a antigenului MACEp, independent de tipul primar al tumorii. Activitatea antitumorală *in vivo* a catumaxomab a fost confirmată pe un model de carcinom ovarian la șoarece, compromis din punct de vedere imunologic, la care dezvoltarea tumorii a fost întârziată prin tratamentul intraperitoneal cu catumaxomab și celule mononucleare din sângele periferic uman.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea catumaxomab a fost demonstrată în două studii clinice de fază III. În aceste studii clinice nu au fost incluși pacienți neucrazieni.

IP-REM-AC-01

Un studiu clinic pivot, cu două brațe de tratament, randomizat, de tip deschis, de fază II/III, la 258 pacienți cu ascită malignă simptomatică datorată unor carcinoame MACEp-pozitive; dintre aceștia, 170 pacienți au fost randomizați la tratamentul cu catumaxomab. Acest studiu a comparat paracenteza în asociere cu administrarea catumaxomab, față de paracenteza ca monoterapie (control).

Catumaxomab a fost administrat pacienților la care terapia standard nu era disponibilă sau nu mai era posibilă și care aveau un status de performanță Karnofsky de cel puțin 60. Catumaxomab a fost administrat sub formă de patru perfuzii intraperitoneale cu doze crescute de 10, 20, 50 și 150 micrograme, în zilele 0, 3, 7 și respectiv 10 (vezi pct. 4.2). În studiul pivot IP-REM-AC-01, 98,1% dintre pacienți au fost spitalizați pe o perioadă mediană de 11 zile.

În acest studiu, criteriul principal final de evaluare al eficacității a fost timpul de supraviețuire în absența puncției; acesta a fost un criteriu principal final compus, definit prin intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sau până la deces, indiferent de care din ele a apărut mai întâi.

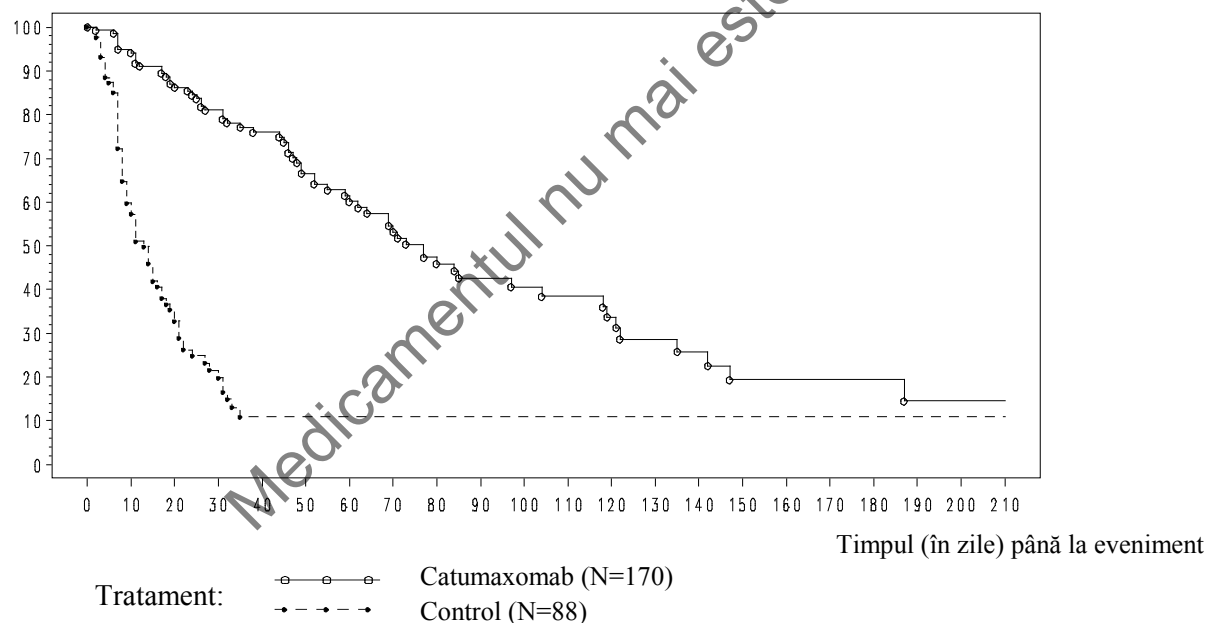
În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele privind timpul median de supraviețuire în absența puncției și timpul până când devine necesară prima puncție terapeutică a ascitei. Estimările Kaplan Meier pentru intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sunt prezentate în Figura 1.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea (durata supraviețuirii în absența puncției și intervalul de timp până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei) în cazul studiului IP-REM-AC-01

Variabilă	Paracenteză + catumaxomab (N=170)	Paracenteză (control) (N=88)
Durata supraviețuirii în absența puncției		
Durata mediană a supraviețuirii în absența puncției (zile)	44	11
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[31; 49]	[9; 16]
valoarea-p (testul log-rank)	< 0,0001	
Raportul de risc (RR)	0,310	
ÎI 95% pentru RR	[0,228; 0,423]	
Timpul până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei		
Timpul median până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei (zile)	77	13
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[62;104]	[9; 17]
valoarea-p (testul log-rank)	< 0,0001	
Raportul de risc (RR)	0,169	
ÎI 95% pentru RR	[0,114; 0,261]	

Figura 1 Estimările Kaplan-Meier privind timpul necesar până la prima puncție terapeutică pentru ascită în studiul IP-REM-AC-01

Probabilitatea estimată de a fi fără puncție (%)



N: numărul de pacienți din grupul de tratament.

Eficacitatea tratamentului asociat cu paracenteză și catumaxomab la pacienții cu ascită malignă datorată carcinoamelor MACEp-pozitive a fost statistic semnificativ superioară paracentezei ca monoterapie, din punct de vedere al supraviețuirii în absența puncției și al intervalului de timp până când a fost necesară prima puncție terapeutică a ascitei.

După terminarea studiului, pacienții au fost ținuti sub observație până la sfârșitul vieții pentru a se evalua rezultatele asupra supraviețuirii generale (Tabelul 4).

Tabelul 4: Supraviețuirea generală în cazul studiului IP-REM-AC-01, în faza de post-studiu

	Paracenteză + catumaxomab (N=170)	Paracenteză (control) (N=88)
Raportul de risc (RR)	0,798	
ÎI 95% pentru RR	[0,606 ; 1,051]	
Rata supraviețuirii la 6 luni	27,5%	17,1%
Rata supraviețuirii la 1 an	11,4%	2,6%
Durata mediană a supraviețuirii totale (zile)	72	71
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[61; 98]	[54; 89]
valoarea-p (testul log-rank)	0,1064	

În ansamblu, 45 din 88 de pacienți (51%) din grupul de control au fost redistribuiți pentru a li se administra tratament activ cu catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Acest studiu de confirmare, randomizat, cu două brațe de tratament, de tip deschis, de fază IIIb, efectuat la 219 pacienți cu cancer epitelial cu ascită malignă simptomatică, care necesită puncție terapeutică a ascitei, a investigat tratamentul cu catumaxomab plus premedicație cu 25 mg de prednisolon față de catumaxomab administrat ca monoterapie. Catumaxomab a fost administrat sub formă de patru perfuzii intraperitoneale, cu durată de 3 ore, cu viteză constantă, cu doze de 10, 20, 50 și 150 micrograme în zilele 0, 3, 7 și respectiv 10, la ambele grupuri. Populația de pacienți a fost comparabilă cu cea din studiul pivot.

Pentru a evalua impactul premedicației cu prednisolon asupra siguranței și eficacității, au fost investigate criteriul principal final de evaluare al siguranței „scorul compus privind siguranța” și criteriul co-principal final de evaluare al eficacității „timpul de supraviețuire în absența puncției”.

Scorul compus privind siguranța a evaluat frecvența și severitatea principalelor reacții adverse cunoscute, pirexie, greață, vărsături și durere abdominală, la ambele grupuri de tratament. Administrarea de prednisolon ca premedicație nu a dus la o reducere a acestor reacții adverse.

Criteriul principal final de evaluare al eficacității, timpul de supraviețuire în absența puncției, a fost un criteriu final compus, definit prin intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sau până la deces, indiferent de care dintre ele a apărut mai întâi (la fel ca în cazul studiului pivot).

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea (durata supraviețuirii în absența puncției și intervalul de timp până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei) în cazul studiului IP-CAT-AC-03

Variabilă	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Populația globală (N=219)
Durata supraviețuirii în absența puncției			
Durata mediană a supraviețuirii în absența puncției (zile)	30	37	35
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
valoarea-p (testul log-rank)	0,402		
Raportul de risc (RR) (Catumaxomab față de Catumaxomab + Prednisolon)	1,130		
ÎI 95% pentru RR	[0,845; 1,511]		
Timpul până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei			
Timpul median până când este necesară prima puncție terapeutică a ascitei (zile)	78	102	97
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
valoarea-p (testul log-rank)	0,599		
Raportul de risc (RR) (Catumaxomab față de Catumaxomab + Prednisolon)	0,901		
ÎI 95% pentru RR	[0.608; 1.335]		

A fost evaluat un criteriu secundar final de evaluare al eficacității – supraviețuirea generală (Tabelul 6).

Tabelul 6 Supraviețuirea generală în cazul studiului IP-CAT-AC-03 în faza post-studiu

	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Populația globală (N=219)
Durata mediană a supraviețuirii totale (zile)	124	86	103
ÎI 95% pentru valoarea mediană (zile)	[97,0; 169,0]	[72,0, 126,0]	[82; 133]
valoarea-p (testul log-rank)	0,186		
Raportul de risc (RR) (Catumaxomab față de Catumaxomab + Prednisolon)	1,221		
ÎI 95% pentru RR	[0.907 ; 1.645]		

Imunogenitate

Inducerea anticorpilor umani antimurini (de șobolan și/sau șoarece) (HAMA/HARA) reprezintă un efect intrinsec al anticorpilor monoclonali murini. Datele curente cu privire la catumaxomab, derivate dintr-un studiu pivot, au arătat că numai 5,6% dintre pacienți (7/124 pacienți) erau HAMA- pozitivi

înaintea celei de-a patra perfuzii. HAMA erau prezenți la 94% din pacienți, la o lună după ultima perfuzie cu catumaxomab. Nu s-au observat reacții de hipersensibilitate. Pacienții care au dezvoltat HAMA după 8 zile de tratament cu catumaxomab au prezentat o mai bună evoluție clinică, măsurată prin perioada de supraviețuire în absența punției, intervalul de timp până la următoarea punție și supraviețuirea generală, în comparație cu pacienții HAMA-negativi.

Într-un studiu de fezabilitate care a evaluat un al doilea ciclu de perfuzii intraperitoneale constând din 10, 20, 50 și 150 micrograme de catumaxomab la 8 pacienți cu ascită malignă din cauza carcinoamelor (IP-CAT-AC-04) au fost detectați AAM [anticorpi anti-medicament] în toate probele de ascită și plasmatice disponibile, la selectare. Rezultatele analizelor pacienților au rămas pozitive pentru AAM în timpul fazei de tratament și al celei de urmărire. În pofida concentrațiilor AAM preexistente, tuturor pacienților li s-au administrat toate cele 4 perfuzii cu catumaxomab. Durata mediană a supraviețuirii în absența punției a fost de 47,5 zile, timpul median până când a fost necesară prima punție terapeutică 60,0 zile și valoarea mediană a supraviețuirii generale 406,5 zile. Toți pacienții s-au confruntat cu simptome asociate modului de acțiune al catumaxomab, cu un profil de siguranță comparabil ca natură cu cel al primului ciclu de tratament intraperitoneal. Nu s-au observat reacții de hipersensibilitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristicile farmacocinetice ale catumaxomab în timpul și după administrarea a patru perfuzii intraperitoneale de 10, 20, 50 și 150 micrograme catumaxomab au fost investigate la 13 pacienți cu ascită malignă simptomatică, datorată carcinoamelor MACEp- pozitive.

Variabilitatea între subiecți a fost crescută. Media geometrică a C_{max} plasmatice a fost de aproximativ 0,5 ng/ml, (interval de 0 până la 2,3) și media geometrică a ASC plasmatice a fost de aproximativ 1,7 zi*ng/ml (interval < LIDC (limită inferioară de cuantificare) de 13,5). Media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică terminal aparent prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost de aproximativ 2,5 zile, (interval de 0,7 – 17).

Catumaxomab a fost detectabil în lichidul de ascită și în plasmă. Concentrațiile au crescut odată cu numărul perfuziilor și dozelor aplicate la majoritatea pacienților. Concentrațiile plasmatice au avut tendința de scădere după atingerea valorilor maxime, după fiecare doză.

Grupuri speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii în acest sens.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea catumaxomab la modele animale nu a determinat niciun semn de toxicitate acută anormală sau legată de medicament sau semne de intoleranță locală la locul injectării sau perfuziei. Cu toate acestea, datele respective au valoare limitată datorită specificității înalte de specie a catumaxomab.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și toxicitatea asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric monohidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct.6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare

Soluția preparată pentru perfuzie este stabilă din punct de vedere fizic și chimic timp de 48 ore la 2° – 8°C și timp de 24 ore la o temperatură care să nu depășească 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 ore la 2 – 8°C, cu excepția situației în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în seringă preumplută (sticlă tip I, siliconată) cu dop cu piston (cauciuc brombutilic) și sistem de închidere de tip Luer Lock (polipropilenă siliconată și polycarbonat) cu capac fără filet la partea superioară (cauciuc butadien stirenice) cu canulă; mărimea ambalajului: 1.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Materiale și echipament necesar

Următoarele componente trebuie utilizate pentru diluarea și administrarea Removab, deoarece Removab este compatibil numai cu:

- seringi de 50 ml din polipropilenă
- tuburi de perfuzie din polietilenă cu diametru intern de 1 mm și lungime de 150 cm
- valve de perfuzie din polycarbonat /conexiuni în formă de Y
- catetere din poliuretan, cu sau fără strat de silicon

În plus, sunt necesare următoarele:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- pompă de perfuzie de precizie

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Removab trebuie preparat de către personal medical specializat, prin utilizarea unei tehnici aseptice adecvate. Suprafața externă a seringii preumplute nu este sterilă.

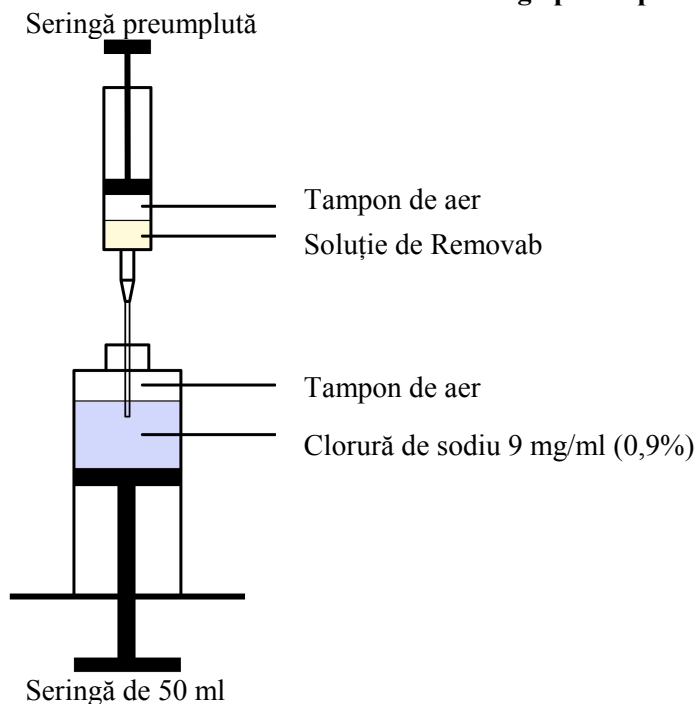
- În funcție de doză, cantitatea adecvată de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) este extrasă cu o seringă de 50 ml (Tabelul 7).
- Un tampon de aer suplimentar, de cel puțin 3 ml trebuie inclus în seringă de 50 ml.

- Trebuie îndepărtat capacul fără filet al seringii preumplute cu Removab, cu vârful orientat în sus.
- Se atașează canula prevăzută la seringă preumplută cu Removab. Pentru fiecare seringă se utilizează o canulă nouă.
- Canula seringii preumplute este introdusă prin orificiul seringii de 50 ml, astfel încât canula să fie scufundată în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
- Întregul conținut al seringii (concentratul de Removab și tamponul de aer) trebuie injectat din seringă preumplută direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Tija pistonului NU trebuie retrasă pentru a clăti seringă preumplută, pentru a evita contaminarea și a vă asigura că este eliminat volumul corect.
- Seringa de 50 ml trebuie acoperită cu un capac și agitată ușor pentru a amesteca soluția. Se elimină orice bulă(e) de aer din seringă de 50 ml.
- Eticheta autocolantă, care se află în interiorul cutiei de Removab și pe care este scris textul „Removab diluat. Exclusiv pentru uz intraperitoneal.” trebuie atașată la seringă de 50 ml conținând soluție diluată de Removab pentru perfuzie intraperitoneală. Aceasta este o măsură de precauție care asigură faptul că Removab este administrat prin perfuzie numai pe cale intraperitoneală.
- Se introduce seringă de 50 ml în pompa de perfuzie.

Tabelul 7: Prepararea soluției de Removab pentru perfuzia intraperitoneală

Număr de perfuzii / Doză	Numărul seringii/seringilor preumplute cu Removab		Volumul total de concentrat de Removab pentru soluție perfuzabilă	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	Volumul final rezultat pentru administrare
	Seringă preumplută de 10 micrograme	Seringă preumplută de 50 micrograme			
prima perfuzie 10 micrograme	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
a doua perfuzie 20 micrograme	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
a treia perfuzie 50 micrograme			0,5 ml	49,5 ml	50 ml
a patra perfuzie 150 micrograme		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figura 2 Schema transferului Removab din seringă preumplută în seringă de 50 ml



Mod de administrare

Cateterul pentru administrare intraperitoneală trebuie poziționat sub ghidaj ecografic, de către un medic specializat în procedurile de administrare intraperitoneală. Cateterul este utilizat pentru drenajul ascitei și pentru perfuzia Removab diluat și a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se recomandă menținerea cateterului în cavitatea abdominală pe întreaga perioadă de tratament. Acesta poate fi îndepărtat a doua zi după ultima perfuzie.

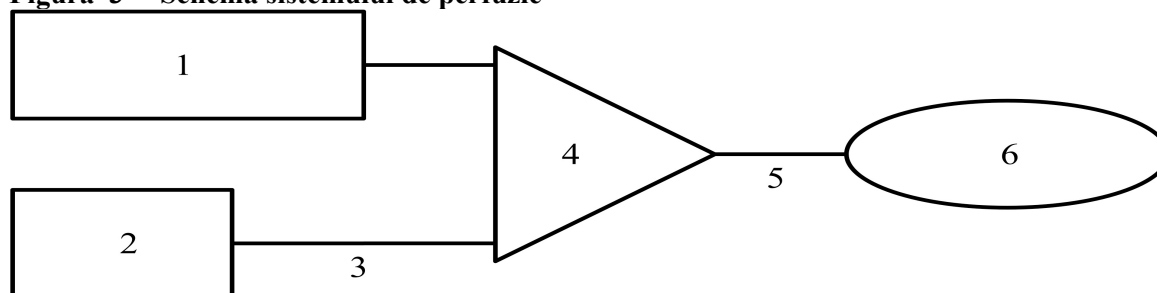
Înainte de fiecare administrare de Removab, lichidul de ascită trebuie drenat cel puțin până la oprirea curgerii spontane sau ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4). În continuare, înainte de fiecare administrare a Removab trebuie perfuzată o cantitate de 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a facilita distribuția anticorpului în cavitatea abdominală.

Removab trebuie administrat intraperitoneal pe parcursul unei perfuzii cu durată de cel puțin 3 ore, printr-un sistem de pompă de perfuzie constantă, conform descrierii de mai jos:

- Seringa de 50 ml care conține soluția diluată de Removab este instalată în pompa de precizie.
- Tubul de perfuzie conectat la pompa de precizie este umplut în prealabil cu soluția perfuzabilă diluată de Removab. Trebuie utilizat un tub de perfuzie cu diametrul intern de 1 mm și lungimea de 150 cm.
- Tubul de perfuzie este conectat la conexiunea în formă de Y.
- La fiecare administrare a soluției de Removab se administrează în paralel în perfuzie 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), printr-o valvă de perfuzie sau printr-o conexiune în formă de Y, în derivația pentru perfuzie a cateterului.
- Viteza de perfuzare a pompei trebuie reglată în funcție de volumul care trebuie administrat și de timpul de perfuzare programat.
- Atunci când seringă cu capacitatea de 50 ml care conține soluția perfuzabilă diluată de Removab este goală, se înlocuiește cu o seringă cu capacitatea de 50 ml care conține 20 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în perfuzie, până la terminarea timpului de perfuzare programat, pentru a elimina volumul mort în derivația pentru perfuzare (aproximativ 2 ml) în condiții nemodificate. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) rămasă poate fi eliminată.
- Cateterul se menține închis până la următoarea perfuzie.

- În ziua următoare ultimei perfuzii se efectuează un drenaj al ascitei până când se oprește curgerea spontană. În continuare cateterul poate fi îndepărtat.

Figura 3 Schema sistemului de perfuzie



- 1 250 ml Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- 2 Soluție Removab pentru perfuzie i.p.
- 3 Tub de perfuzie (diametru intern 1 mm, lungime 150 cm)
- 4 Valvă de perfuzie
- 5 Derivație pentru perfuzie
- 6 Cateter

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/512/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 aprilie 2009
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie: Removab 10 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Removab 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține catumaxomab 10 micrograme în 0,1 ml soluție, corespunzând la 0,1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, acid citric monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 seringă preumplută.
1 canulă sterilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare strict intraperitoneală, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/512/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister: Removab 10 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Removab 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1 seringă preumplută.

Administrare strict intraperitoneală, după diluare. A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută: Removab 10 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Removab 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab
Uz strict intraperitoneal, după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Neovii Biotech GmbH

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie: Removab 50 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Removab 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține catumaxomab 50 micrograme în 0,5 ml soluție, corespunzând la 0,1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Citrat de sodiu, acid citric monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 seringă preumplută.
1 canulă sterilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare strict intraperitoneală, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/512/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister: Removab 50 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Removab 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Neovii Biotech GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

1 seringă preumplută.

Administrare strict intraperitoneală, după diluare. A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută: Removab 50 micrograme

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Removab 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab
Uz strict intraperitoneal, după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Neovii Biotech GmbH

**TEXT DE AVERTIZARE PENTRU ETICHETA AUTOCOLANTĂ CARE URMEAZĂ SĂ FIE
ATAȘATĂ LA SERINGA DE 50 ml CONȚINÂND SOLUȚIA DILUATĂ DE REMOVAB
PENTRU PERFUZIE**

(O parte a ambalajului secundar)

Removab diluat.

Exclusiv pentru uz intraperitoneal.

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Removab 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă Catumaxomab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Removab și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Removab
3. Cum să utilizați Removab
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Removab
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Removab și pentru ce se utilizează

Removab conține substanța activă catumaxomab, un anticorp monoclonal. Acesta recunoaște o proteină de pe suprafața celulelor canceroase și recrutează celule imune pentru a le distruge.

Removab este utilizat pentru tratamentul ascitei maligne, când tratamentul standard nu este disponibil sau nu mai este posibil. Ascita malignă este o acumulare de lichid în spațiul abdominal (cavitatea peritoneală), rezultată din anumite tipuri de cancer.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Removab

Nu utilizați Removab

- dacă sunteți alergic la catumaxomab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteine murine (de șobolan și/sau șoarece).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Removab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din următoarele afecțiuni:

- lichid nedrenat în cavitatea abdominală
- mâini și picioare reci, stare confuzională, dificultate la urinare, frecvență cardiacă crescută și senzație de slăbiciune (simptome ale unui volum mic de sânge).
- creștere în greutate, slăbiciune, dificultate la respirație și retenție de lichide (simptome ale unei cantități mici de proteine în sânge).
- vă simțiți amețit și aveți senzație de leșin (simptome de tensiune arterială mică).
- probleme de inimă și circulația sângelui
- probleme de rinichi sau de ficat.
- infecție.

Înainte de a începe tratamentul cu Removab, medicul dumneavoastră va verifica:

- indicele dumneavoastră de masă corporală (IMC), care depinde de înălțimea și greutatea dumneavoastră
- Indicele Karnofsky, o măsură a stării dumneavoastră generale

Este necesar să aveți un IMC mai mare de 17 (după drenajul lichidului de ascită) și un Indice Karnofsky peste 60 pentru a utiliza acest medicament.

Reacțiile adverse provocate de perfuzie și durerea abdominală sunt foarte frecvente (vezi pct. 4). Vi se vor administra alte medicamente pentru a reduce febra, durerea sau inflamația cauzată de Removab (vezi pct. 3).

Copii și adolescenți

Removab nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Removab împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Removab dacă sunteți gravidă, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă prezentați reacții adverse cum sunt amețeli sau frisoane în timpul sau după administrare, nu trebuie să conduceți sau să utilizați utilaje până la dispariția acestor simptome.

3. Cum să utilizați Removab

Vi se va administra Removab sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în tratamentul cancerului. După perfuzia cu Removab veți fi ținut sub observație, conform deciziei medicului dumneavoastră.

Înainte de începerea și în timpul tratamentului este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru a reduce febra, durerea sau inflamația provocate de Removab.

Removab se administrează sub formă de 4 perfuzii intraperitoneale, în doză crescândă (10, 20, 50 și 150 micrograme), separate de o pauză de cel puțin 2 zile calendaristice fără perfuzii (de exemplu, vi se vor administra perfuzii în zilele 0, 3, 7, 10). Perfuzia trebuie administrată la o viteză constantă cu o durată de cel puțin 3 ore. Perioada totală de tratament nu trebuie să depășească 20 de zile.

Pe întreaga durată a perioadei de tratament vi se va plasa un cateter în cavitatea abdominală (intra-peritoneal), până în ziua următoare ultimei perfuzii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvente reacții adverse grave la Removab sunt reacțiile adverse asociate perfuziei și reacțiile adverse legate de sistemul gastrointestinal (stomac și intestin).

Reacții adverse asociate perfuziei

În timpul și după perfuzia cu Removab, mai mult de 1 din 10 pacienți (foarte frecvente) vor avea, probabil, reacții adverse asociate perfuziei. Cele mai frecvente reacții adverse asociate perfuziei, care sunt, majoritatea, ușoare până la moderate, sunt febra, frisoanele, greața și vărsăturile.

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare necesitatea reducerii vitezei de perfuzare a Removab sau administrarea unui tratament suplimentar pentru a reduce aceste simptome.

La aproximativ 4 din 100 pacienți poate apărea un complex de simptome care include bătăi foarte rapide ale inimii, febră și dificultăți de respirație. Aceste simptome apar în principal în interval de 24 ore după administrarea unei perfuzii cu Removab și pot pune viața în pericol, însă pot fi tratate eficient cu tratament suplimentar.

Dacă apar astfel de simptome, discutați imediat cu un medic, deoarece aceste reacții adverse necesită atenție și tratament imediat.

Reacții adverse legate de sistemul gastro-intestinal

La mai mult de 1 din 10 pacienți (foarte frecvente) apar reacții gastro-intestinale cum sunt durerea abdominală, greața, vărsăturile și diareea, însă acestea sunt în majoritate ușoare până la moderate și răspund bine la tratament suplimentar.

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare necesitatea reducerii vitezei de perfuzare a Removab sau administrarea unui tratament suplimentar pentru a reduce aceste simptome.

Alte reacții adverse grave

Reacțiile adverse grave foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Oboseală

Reacțiile adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Pierdere a poftei de mâncare
- Deshidratare
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie)
- Scădere a concentrațiilor de calciu și sodiu în sânge
- O bătaie foarte rapidă a inimii
- Creștere sau scădere a tensiunii arteriale
- Durere abdominală asociată cu dificultate sau blocare la evacuarea scaunului (defecare), constipație
- Scurtare a respirației
- Acumulare de lichid în jurul plămânilor, care provoacă durere în piept și senzație de lipsă de aer
- Inflamație a căilor biliare
- Înrășire a pielii, erupții pe piele
- Bătăi foarte rapide ale inimii, febră, dificultăți de respirație, senzație de leșin sau stare confuzională
- Un complex de reacții determinate de eliberarea de mediatorii ai inflamației
- Înrăutățire a stării generale de sănătate, stare generală de rău și slăbiciune
- Retenție de lichide
- Hipersensibilitate

Reacții adverse grave mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Noduli sub pielea de pe partea posterioară a piciorului, care se pot inflama și pot lăsa cicatrici
- Inflamație și durere sau senzație de arsură și înțepătură la nivelul suprafeței din jurul cateterului
- Scădere a numărului de trombocite din sânge, probleme de formare a cheagurilor de sânge

- Sângerare la nivelul stomacului sau esofagului, manifestată prin vărsături cu sânge sau evacuarea unor scaune roșii sau negre
- Reacție la nivelul pielii, reacție alergică severă pe piele (dermatită)
- Convulsii
- Probleme cu plămânii, incluzând prezența de cheaguri de sânge în plămâni
- Concentrații mici ale oxigenului în sânge
- Probleme severe ale rinichilor
- Extravazare (scurgerea accidentală a medicamentului administrat din cateterul intraperitoneal în țesutul din jur)

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Unele dintre aceste reacții adverse pot necesita tratament medical.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere
- Număr scăzut sau crescut de globule albe din sânge
- Scădere a concentrațiilor de potasiu din sânge
- Scădere a concentrației de proteine în sânge
- Creștere a concentrației de bilirubină în sânge
- Senzație de învârtire
- Indigestie, probleme cu stomacul, senzația de arsură la stomac (pirozis), senzație de balonare, prezența de gaze în intestin, uscăciune a gurii
- Simptome asemănătoare gripei
- Amețeli sau durere de cap
- Durere în piept
- Transpirație în exces
- Infecții
- Creștere a concentrației de proteine în urină
- Durere de spate, dureri la nivelul mușchilor și articulațiilor
- Senzație de anxietate sau dificultăți la adormire
- Erupții trecătoare pe piele însoțite de prurit (mâncărime) sau urticarie
- Înroșire a pielii la nivelul suprafeței din jurul cateterului
- Înroșire trecătoare a feței
- Tuse

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Removab

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Removab

- Substanța activă este catumaxomab (10 micrograme în 0,1 ml, care corespund la 0,1 mg/ml).
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, acid citric monohidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Removab și conținutul ambalajului

Removab se prezintă sub formă de concentrat limpede și incolor pentru soluție perfuzabilă în seringă preumplută, cu o canulă. Mărimea ambalajului este de 1.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru informații cu privire la diluarea și administrarea Removab, vă rugăm să consultați pct. 6.6 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) inclus în fiecare ambalaj de Removab 10 micrograme și Removab 50 micrograme.

Prospect: Informații pentru utilizator

Removab 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă Catumaxomab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Removab și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Removab
3. Cum să utilizați Removab
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Removab
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Removab și pentru ce se utilizează

Removab conține substanța activă catumaxomab, un anticorp monoclonal. Acesta recunoaște o proteină de pe suprafața celulelor canceroase și recrutează celule imune pentru a le distruge.

Removab este utilizat pentru tratamentul ascitei maligne, când tratamentul standard nu este disponibil sau nu mai este posibil. Ascita malignă este o acumulare de lichid în spațiul abdominal (cavitatea peritoneală), rezultată din anumite tipuri de cancer.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Removab

Nu utilizați Removab

- dacă sunteți alergic la catumaxomab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteine murine (de șobolan și/sau șoarece).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Removab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din următoarele afecțiuni:

- lichid nedrenat în cavitatea abdominală
- mâini și picioare reci, stare confuzională, dificultate la urinare, frecvență cardiacă crescută și senzație de slăbiciune (simptome ale unui volum mic de sânge).
- creștere în greutate, slăbiciune, dificultate la respirație și retenție de lichide (simptome ale unei cantități mici de proteine în sânge).
- vă simțiți amețit și aveți senzație de leșin (simptome de tensiune arterială mică).
- probleme de inimă și circulația sângelui
- probleme de rinichi sau de ficat.
- infecție.

Înainte de a începe tratamentul cu Removab, medicul dumneavoastră va verifica:

- indicele dumneavoastră de masă corporală (IMC), care depinde de înălțimea și greutatea dumneavoastră
- Indicele Karnofsky, o măsură a stării dumneavoastră generale

Este necesar să aveți un IMC mai mare de 17 (după drenajul lichidului de ascită) și un Indice Karnofsky peste 60 pentru a utiliza acest medicament.

Reacțiile adverse provocate de perfuzie și durerea abdominală sunt foarte frecvente (vezi pct. 4). Vi se vor administra alte medicamente pentru a reduce febra, durerea sau inflamația cauzată de Removab (vezi pct. 3).

Copii și adolescenți

Removab nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Removab împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Removab dacă sunteți gravidă, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă prezentați reacții adverse cum sunt amețeli sau frisoane în timpul sau după administrare, nu trebuie să conduceți sau să utilizați utilaje până la dispariția acestor simptome.

3. Cum să utilizați Removab

Vi se va administra Removab sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în tratamentul cancerului. După perfuzia cu Removab veți fi ținut sub observație, conform deciziei medicului dumneavoastră.

Înainte de începerea și în timpul tratamentului este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru a reduce febra, durerea sau inflamația provocate de Removab.

Removab se administrează sub formă de 4 perfuzii intraperitoneale, în doză crescândă (10, 20, 50 și 150 micrograme), separate de o pauză de cel puțin 2 zile calendaristice fără perfuzii (de exemplu, vi se vor administra perfuzii în zilele 0, 3, 7, 10). Perfuzia trebuie administrată la o viteză constantă cu o durată de cel puțin 3 ore. Perioada totală de tratament nu trebuie să depășească 20 de zile.

Pe întreaga durată a perioadei de tratament vi se va plasa un cateter în cavitatea abdominală (intra-peritoneal), până în ziua următoare ultimei perfuzii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvente reacții adverse grave la Removab sunt reacțiile adverse asociate perfuziei și reacțiile adverse legate de sistemul gastrointestinal (stomac și intestin).

Reacții adverse asociate perfuziei

În timpul și după perfuzia cu Removab, mai mult de 1 din 10 pacienți (foarte frecvente) vor avea, probabil, reacții adverse asociate perfuziei. Cele mai frecvente reacții adverse asociate perfuziei, care sunt, majoritatea, ușoare până la moderate, sunt febra, frisoanele, greața și vărsăturile.

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare necesitatea reducerii vitezei de perfuzare a Removab sau administrarea unui tratament suplimentar pentru a reduce aceste simptome.

La aproximativ 4 din 100 pacienți poate apărea un complex de simptome care include bătăi foarte rapide ale inimii, febră și dificultăți de respirație. Aceste simptome apar în principal în interval de 24 ore după administrarea unei perfuzii cu Removab și pot pune viața în pericol, însă pot fi tratate eficient cu tratament suplimentar.

Dacă apar astfel de simptome, discutați imediat cu un medic, deoarece aceste reacții adverse necesită atenție și tratament imediat.

Reacții adverse legate de sistemul gastro-intestinal

La mai mult de 1 din 10 pacienți (foarte frecvente) apar reacții gastro-intestinale cum sunt durerea abdominală, greața, vărsăturile și diareea, însă acestea sunt în majoritate ușoare până la moderate și răspund bine la tratament suplimentar.

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Medicul dumneavoastră va lua în considerare necesitatea reducerii vitezei de perfuzare a Removab sau administrarea unui tratament suplimentar pentru a reduce aceste simptome.

Alte reacții adverse grave

Reacțiile adverse grave foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Oboseală

Reacțiile adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Pierdere a poftei de mâncare
- Deshidratare
- Scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie)
- Scădere a concentrațiilor de calciu și sodiu în sânge
- O bătaie foarte rapidă a inimii
- Creștere sau scădere a tensiunii arteriale
- Durere abdominală asociată cu dificultate sau blocare la evacuarea scaunului (defecare), constipație
- Scurtare a respirației
- Acumulare de lichid în jurul plămânilor, care provoacă durere în piept și senzație de lipsă de aer
- Inflamație a căilor biliare
- Înrășire a pielii, erupții pe piele
- Bătăi foarte rapide ale inimii, febră, dificultăți de respirație, senzație de leșin sau stare confuzională
- Un complex de reacții determinate de eliberarea de mediatorii ai inflamației
- Înrăutățire a stării generale de sănătate, stare generală de rău și slăbiciune
- Retenție de lichide
- Hipersensibilitate

Reacții adverse grave mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Noduli sub pielea de pe partea posterioară a piciorului, care se pot inflama și pot lăsa cicatrici
- Inflamație și durere sau senzație de arsură și înțepătură la nivelul suprafeței din jurul cateterului
- Scădere a numărului de trombocite din sânge, probleme de formare a cheagurilor de sânge

- Sângerare la nivelul stomacului sau esofagului, manifestată prin vărsături cu sânge sau evacuarea unor scaune roșii sau negre
- Reacție la nivelul pielii, reacție alergică severă pe piele (dermatită)
- Convulsii
- Probleme cu plămânii, incluzând prezența de cheaguri de sânge în plămâni
- Concentrații mici ale oxigenului în sânge
- Probleme severe ale rinichilor
- Extravazare (scurgerea accidentală a medicamentului administrat din cateterul intraperitoneal în țesutul din jur)

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Unele dintre aceste reacții adverse pot necesita tratament medical.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere
- Număr scăzut sau crescut de globule albe din sânge
- Scădere a concentrațiilor de potasiu din sânge
- Scădere a concentrației de proteine în sânge
- Creștere a concentrației de bilirubină în sânge
- Senzație de învârtire
- Indigestie, probleme cu stomacul, senzația de arsură la stomac (pirozis), senzație de balonare, prezența de gaze în intestin, uscăciune a gurii
- Simptome asemănătoare gripei
- Amețeli sau durere de cap
- Durere în piept
- Transpirație în exces
- Infecții
- Creștere a concentrației de proteine în urină
- Durere de spate, dureri la nivelul mușchilor și articulațiilor
- Senzație de anxietate sau dificultăți la adormire
- Erupții trecătoare pe piele însoțite de prurit (mâncărime) sau urticarie
- Înroșire a pielii la nivelul suprafeței din jurul cateterului
- Înroșire trecătoare a feței
- Tuse

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Removab

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Removab

- Substanța activă este catumaxomab (50 micrograme în 0,5 ml, care corespund la 0,1 mg/ml).
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, acid citric monohidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Removab și conținutul ambalajului

Removab se prezintă sub formă de concentrat limpede și incolor pentru soluție perfuzabilă în seringă preumplută, cu o canulă. Mărimea ambalajului este de 1.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru informații cu privire la diluarea și administrarea Removab, vă rugăm să consultați pct. 6.6 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) inclus în fiecare ambalaj de Removab 10 micrograme și Removab 50 micrograme.

ANEXA IV

MOTIVE PENTRU O REÎNNUIRE SUPPLEMENTARĂ

Medicamentul nu mai este autorizat

- **Motive pentru o reînnoire suplimentară**

Pe baza datelor care au devenit disponibile de la acordarea Autorizației inițiale de punere pe piață, CHMP consideră că raportul beneficiu/risc al Removab rămâne pozitiv, însă consideră că profilul său de siguranță trebuie monitorizat cu atenție din următoarele motive:

- Cunoașterea incertă a reacțiilor adverse rare dat fiind faptul că baza de date privind siguranța este încă foarte limitată din cauza numărului mic de pacienți tratați cu Removab.

Așadar, pe baza profilului de siguranță al Removab, care necesită depunerea de RPAS-uri anuale, CHMP a stabilit că DAPP trebuie să depună o aplicație de reînnoire suplimentară peste 5 ani.

Medicamentul nu mai este autorizat