

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Removab 10 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram catumaxomab* i 0,1 ml opløsning svarende til 0,1 mg/ml.

*IgG2 monoklonalt antistof, som er produceret i en rotte-muse-hybrid-hybridom-cellelinje

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6. 1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Removab er indiceret til intraperitoneal behandling af malign ascites hos voksne med EpCAM-positive karcinomer, hvor standardbehandling ikke findes eller ikke længere er mulig.

4.2 Dosering og administration

Removab skal administreres under opsyn af en læge, der har erfaring med brug af antineoplastiske lægemidler.

Dosering

Før den intraperitoneale infusion anbefales en præmedicinering med analgetiske/antipyretiske/nonsteroidale antiphlogistiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Doseringsplanen for Removab består af følgende fire intraperitoneale infusioner:

1. dosis	10 mikrogram på dag 0
2. dosis	20 mikrogram på dag 3
3. dosis	50 mikrogram på dag 7
4. dosis	150 mikrogram på dag 10

Removab skal indgives som intraperitoneal infusion ved en konstant hastighed og med en infusionstid på mindst 3 timer. I kliniske studier blev infusionstider på 3 timer og 6 timer undersøgt. Ved den første af de fire doser kan en infusionstid på 6 timer overvejes, afhængigt af patientens sundhedstilstand.

Der skal være mindst to infusionsfrie kalenderdage mellem infusionsdagene. Intervallet mellem infusionsdagene kan forlænges i tilfælde af relevante bivirkninger. Den samlede behandlingsperiode må ikke overstige 20 dage.

Monitoring

Tilstrækkelig overvågning af patienten anbefales efter endt infusion med Removab. I det pivotale studie blev patienterne monitoreret i 24 timer efter hver infusion.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Patienter med leverinsufficiens af højere sværhedsgrad end moderat og/eller med mere end 70% af leveren metastaseret og /eller vena porta-trombose/obstruktion er ikke undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter omhyggelig afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4).

Nyreinsufficiens

Patienter med nyreinsufficiens af en højere grad end let er ikke blevet undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter omhyggelig afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante godkendte indikationer for Removab i den pædiatriske population.

Administration

Removab må kun administreres som en **intraperitoneal infusion**.

Removab **må ikke** administreres med intraperitoneal bolus eller via nogen anden indgivelsesvej. For oplysninger om det perfusionssystem, der skal anvendes, se pkt. 4.4.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration af lægemidlet

Før administration fortyndes Removab koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske. Den fortyndede opløsning administreres intraperitonealt med konstant infusions hastighed med et hensigtsmæssigt pumpesystem.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for murine (rotte- og/eller muse-) proteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Removab **må ikke** administreres som en bolus eller via nogen anden indgivelsesvej end intraperitonealt.

Symptomer relateret til frigivelse af cytokiner

Frigivelse af proinflammatoriske og cytotoxiske cytokiner initieres ved binding af catumaxomab til immunceller og tumorceller. Derfor er kliniske symptomer i forbindelse med cytokinfrigivelse som feber, kvalme, opkastning og kulderystelser meget ofte blevet rapporteret under og efter administration af Removab (se pkt. 4.8). Dyspnø og hypo-/hypertension ses hyppigt. I de kliniske studier med patienter med malign ascites blev 1.000 mg paracetamol rutinemæssigt administreret intravenøst før infusionen med Removab for at kontrollere smerter og pyreksi. Til trods for denne præmedicinering oplevede patienterne de ovenfor beskrevne bivirkninger med en intensitet på op til grad 3 ifølge Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) fra US National Cancer Institute, version 3.0. Anden eller yderligere standard-præmedicinering med f.eks. analgetiske/antipyretiske/nonsteroidale antiphlogistiske lægemidler anbefales.

Systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), som også kan forekomme med frekvensen "almindelig" på grund af catumaxomabs virkningsmekanisme, udvikles generelt inden for 24 timer efter en infusion med Removab med symptomer som feber, takykardi, takypnø og leukocytose (se pkt. 4.8). Standardbehandling eller præmedicinering med f.eks. analgetiske/antipyretiske/nonsteroidale antiphlogistiske lægemidler er relevant for at begrænse risikoen.

Abdominal smerter

Abdominal smerter blev almindeligt rapporteret som en bivirkning. Denne forbigående bivirkning betragtes delvist som en følge af den intraperitoneale indgivelsesvej.

Performance-status og BMI

Før behandlingen med Removab kræves en solid performance status udtrykt som Body Mass Index (BMI) >17 (vurderet efter drænage af ascitesvæske) og Karnofsky-indeks >60.

Akutte infektioner

Hvis der forekommer faktorer, som påvirker immunsystemet, især akutte infektioner, frarådes administration af Removab.

Ascites-drænage

Korrekt håndtering af ascites-dræning er en forudsætning for behandling med Removab for at sikre et stabilt kredsløb og en stabil nyrefunktion. Dette skal som minimum omfatte ascites-drænage indtil ophør af spontan udtømming eller symptomlindring og, hvis det er relevant, understøttende substitutionsbehandling med krystalloider og/eller kolloider.

Patienter med hæmodynamisk insufficiens, ødem eller hypoproteinæmi

Blodvolumen, blodprotein, blodtryk, puls og nyrefunktion skal bedømmes før hver Removab-infusion. **Tilstande som hypovolæmi, hypoproteinæmi, hypotension, cirkulatorisk dekomensation og akut nyreinsufficiens skal behandles før hver infusion med Removab.**

Leverinsufficiens eller vena porta-trombose/obstruktion

Patienter med leverinsufficiens med en højere sværhedsgrad end moderat og/eller med mere end 70% af leveren opfyldt af metastaser og/eller vena porta-trombose/obstruktion er ikke undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter en grundig vurdering af fordele og risici.

Nyreinsufficiens

Patienter med nyreinsufficiens af en højere sværhedsgrad end let er ikke undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter en grundig vurdering af fordele og risici.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af catumaxomab til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Removab bør ikke anvendes under graviditet eller til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om catumaxomab/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Removab skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for catumaxomabs virkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Removab påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer, skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne aftager.

4.8 Bivirkninger

Resume over sikkerhedsprofil

Bivirkningerne er afledt af en integreret sikkerhedsanalyse, der omfattede 12 kliniske studier. 728 patienter fik catumaxomab intraperitonealt, 293 patienter som 6 timers infusion og 435 patienter som 3 timers infusion.

Den samlede sikkerhedsprofil for Removab karakteriseres af symptomer relateret til cytokinfrigivelse og gastrointestinale reaktioner.

Symptomer relateret til cytokinfrigivelse: SIRS, en kombination af takykardi, feber og/eller dyspnø med potentielt livstruende intensitet observeres mindre hyppigt, udvikles i løbet af 24 timer efter en Removab-infusion og forsvinder ved symptomatisk behandling. Andre symptomer relateret til cytokinfrigivelse, såsom feber, kulderystelser, kvalme og opkastning, udgør meget almindeligt rapporterede reaktioner med en intensitet på CTCAE grad 1 og 2 (US National Cancer Institute, version 4.0). Disse symptomer reflekterer catumaxomabs virkningsmekanisme og er generelt fuldt reversible.

Gastrointestinale reaktioner, såsom abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diarré, er meget almindelige og er for det meste af CTCAE grad 1 eller 2, men blev også observeret med højere grader. De responderer til hensigtsmæssig symptomatisk behandling.

Bivirkningerne af catumaxomab ved 3 timers infusionstid og 6 timers infusionstid er normalt sammenlignelige med hensyn til karakter, hyppighed og sværhedsgrad. En øget hyppighed af nogle bivirkninger blev observeret ved 3 timers administration, herunder kulderystelser og hypotension (grad 1/2), diarré (alle grader) og træthed (grad 1/2).

Liste over bivirkninger i tabelform

I Tabel 1 er bivirkningerne opstillet efter organklasse. Gruppering i hyppigheder er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret fra patienter, der fik behandling med catumaxomab

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Almindelig</i>	Infektion.
<i>Ikke almindelig</i>	Erythema induratum*, device-relateret infektion*.
Blod- og lymfesystem	
<i>Almindelig</i>	Anæmi*, lymfopeni, leukocytose, neutrofil.
<i>Ikke almindelig</i>	Trombocytopeni*, koagulopati*.
Immunsystemet	
<i>Almindelig</i>	Cytokinfrigivelsessyndrom*, overfølsomhed*.
Metabolisme og ernæring	
<i>Almindelig</i>	Nedsat appetit* / anoreksi, dehydrering*, hypokaliæmi, hypoalbuminæmi, hyponatriæmi*, hypokalcaemi*, hypoproteinæmi.
Psykiske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	Angst, søvnløshed.
Nervesystemet	
<i>Almindelig</i>	Hovedpine, svimmelhed.
<i>Ikke almindelig</i>	Krampe*.
Øre og labyrint	
<i>Almindelig</i>	Svimmelhed (vertigo).
Hjerte	
<i>Almindelig</i>	Takykardi*, herunder sinustakykardi.
Vaskulære sygdomme	
<i>Almindelig</i>	Hypotension*, hypertension*, ansigtsrødme.
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Almindelig</i>	Dyspnø*, pleuraeffusion*, hoste.
<i>Ikke almindelig</i>	Lungeemboli*, hypoksi*.
Mave-tarm-kanalen	
<i>Meget</i>	Abdominalsmerter*, kvalme*, opkastning*, diarré*.

<i>almindelig</i>	
<i>Almindelig</i>	Forstoppelse*, dyspepsi, abdominal distension, subileus*, flatulens, gastriske gener, ileus*, gastroøsofageal refluxsygdom, mundtørhed.
<i>Ikke almindelig</i>	Gastrointestinal blødning*, intestinal obstruktion*.
Lever og galdeveje	
<i>Almindelig</i>	Kolangitis*, hyperbilirubinæmi.
Hud og subkutane væv	
<i>Almindelig</i>	Udslæt*, erytem*, hyperhidrose, pruritus
<i>Ikke almindelig</i>	Hudreaktion*, allergisk dermatit*.
Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Almindelig</i>	Rygsmærter, myalgi, artralgi.
Nyrer og urinveje	
<i>Almindelig</i>	Proteinuri.
<i>Ikke almindelig</i>	Akut nyreinsufficiens*.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	<u>Pyreksi*</u> , træthed*, <u>kulderystelser*</u> .
<i>Almindelig</i>	Smærter, asteni*, <u>systemisk inflammatorisk responsyndrom*</u> , ødem herunder perifert ødem*, generel forværring af fysisk helbredstilstand*, brystsmærter, influenzalignende symptomer, utilpashed*, erytem på kateterstedet.
<i>Ikke almindelig</i>	Ekstravasation*, inflammation på applikationsstedet*.

* blev også rapporteret som alvorlige bivirkninger.
understregning: se pkt. ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende definitioner af CTCAE-kriterier fra US National Cancer Institute (version 4.0) er gældende: CTCAE grad 1 = let, CTCAE grad 2 = moderat, CTCAE grad 3 = svær, CTCAE grad 4 = livstruende

Symptomer relateret til cytokinfrigivelse med større intensitet

Hos 5,1 % af patienterne nåede pyreksi en intensitet på CTCAE grad 3, som det også var tilfældet med cytokinfrigivelsessyndrom (1,0 %), kulderystelser (0,8 %), kvalme (3,4 %), opkastning (4,4 %), dyspnø (1,6 %) og hypo-/hypertension (2,1 % / 0,8 %). Hos en patient (0,1 %) blev dyspnø, og hos 3 patienter (0,4 %) blev hypotension rapporteret med CTCAE grad 4 intensitet. Smærter og pyreksi kan lindres eller undgås med præmedicinering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS)

Hos 3,8 % af patienterne blev der inden for 24 timer efter infusionen med catumaxomab observeret symptomer på SIRS. Hos 3 patienter (0,4 %) blev CTCAE grad 4 intensitet observeret. Disse reaktioner svandt under symptomatisk behandling.

Abdominalsmærter

Hos 43,7% af patienterne blev abdominalsmærter rapporteret som en bivirkning, som nåede grad 3 hos 8,2 % af patienterne, men de svandt under symptomatisk behandling.

Leverenzymmer

Forbigående forhøjelse af leverenzymmer blev hyppigt observeret efter administration af Removab. Generelt var ændringerne i laboratorieparametrene ikke kliniske relevante, og de vendte som regel tilbage til *baseline*-værdier efter behandlingsophør. Kun i tilfælde af klinisk relevant eller vedvarende forhøjelse bør yderligere diagnostik eller behandling overvejes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Patienter, som har fået en dosis af catumaxomab, som er højere end anbefalet, oplevede mere alvorlige (grad 3) bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC09.

Virkningsmekanisme

Catumaxomab er et hybridt, monoklonalt, rotte-muse-antistof med tredobbelt funktion, som er rettet specifikt mod epitelcellers adhæsionsmolekyler (EpCAM) og CD3-antigenet. EpCAM-antigenet er overudtrykt i de fleste karcinomer (tabel 2). CD3 findes på modne T-celler som en komponent af T-celleceptoren. Et tredje funktionelt bindingssted i catumaxomabs Fc-region uliggør interaktion med accessoriske immunceller via Fc γ -receptorer. På grund af catumaxomabs bindingsegenskaber kommer tumorceller, T-celler og accessoriske immunceller tæt på hinanden. Derved fremkaldes en samlet immunreaktion mod tumorcellerne. Reaktionen omfatter forskellige virkningsmekanismer som T-celleaktivering, antistofafhængig, celledieret cytotoxicitet (ADCC), komplementafhængig cytotoxicitet (CDC) og fagocytose. Dette medfører, at tumorcellerne destrueres.

Tabel 2 EpCAM-ekspression for de mest relevante ascites-forårsagende cancertyper

Cancertype	Data fra litteraturen		Retrospektive data fra studie IP-CAT-AC-03
	Procentdel af tumorer, der udtrykker EpCAM	Procentdel af EpCAM-positive effusioner	Procentdel af EpCAM-positive effusioner
Ovarie	90-92	79-100	98
Mave	96	75-100	100
Kolon	100	87-100	100
Pankreas	98	83-100	80
Bryst	45*-81	71-100	86
Endometrie	94	100	100

*= lobulær brystcancer

Farmakodynamisk virkning

Catumaxomabs antitumoraktivitet er påvist *in vitro* og *in vivo*. Der blev observeret effektiv catumaxomab-medieret destruktion af tumorceller *in vitro* for tumorceller med lav og høj ekspression af EpCAM-antigenet, uafhængigt af den primære tumortype. Catumaxomabs *in vivo* anti-tumoraktivitet blev bekræftet i en immunologisk kompromitteret musemodel med ovariekarcinom, hvor tumorudviklingen blev forsinket af en intraperitoneal behandling med catumaxomab og humane mononukleære celler i perifert blod.

Klinisk virkning

Effekten af catumaxomab blev påvist ved to fase-III- kliniske studier. Patienter af ikke-kaukasiske oprindelse har ikke været inkluderet i disse kliniske studier.

IP-REM-AC-01

I et pivotalt, toarmet, randomiseret, open-label fase-II/III- klinisk studie blev 258 patienter med symptomatisk malign ascites på grund af EpCAM-positive karcinomer. Heraf blev 170 patienter randomiseret til behandling med catumaxomab. Dette studie sammenlignede paracentese plus catumaxomab versus paracentese alene (kontrol).

Catumaxomab blev givet til patienter, hvor standardbehandling ikke var tilgængelig eller ikke længere mulig, og som havde en Karnofsky-performance-status på mindst 60. Catumaxomab blev administreret som fire intraperitoneale infusioner med øgede doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10 (se pkt. 4.2). I pivotalt-studiet IP-REM-AC01 var 98,1 % af patienterne indlagt i gennemsnitligt 11 dage.

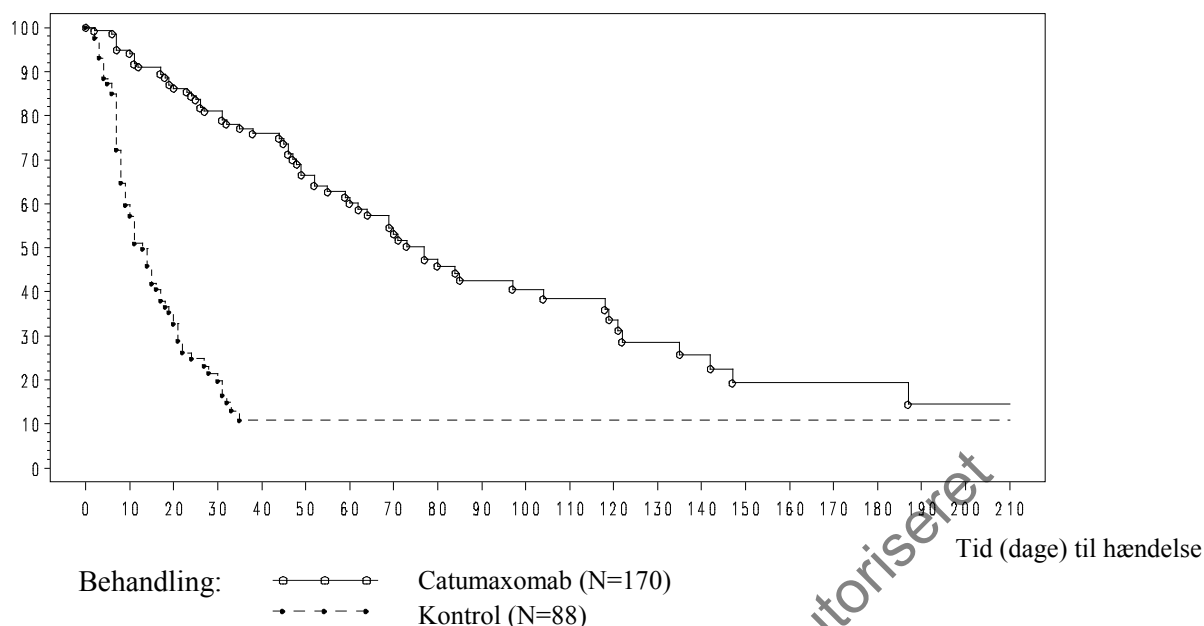
I dette studie var det primære effekt-endepunkt punktfri overlevelse. Dette var et sammensat endepunkt defineret som tiden indtil det første behov for terapeutisk ascitespunktur eller død, afhængig af, hvad der end opstod først. Resultaterne for punktfri overlevelse og tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur med hensyn til medianer og hazard ratio vises i Tabel 3. Kaplan-Meier-estimer for tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur vises i Figur 1.

Tabel 3 Effektresultater (punktfri overlevelse og tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur) af studie IP-REM-AC-01

Variabel	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (kontrol) (N=88)
Punktfri overlevelse		
Median punktfri overlevelse (dage)	44	11
95% CI for median (dage)	[31; 49]	[9; 16]
p-værdi (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,310	
95% CI for HR	[0,228; 0,423]	
Tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur		
Median tid til første behov for terapeutisk ascitespunktur (dage)	77	13
95% CI for median (dage)	[62;104]	[9; 17]
p-værdi (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0.169	
95% CI for HR	[0,114; 0,251]	

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer over tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur i studie IP-REM-AC-01

Estimeret sandsynlighed for at være punkturfri (%)



N: antal patienter i en behandlingsgruppe.

Effekten af behandlingen med paracentese og catumaxomab hos patienter med malign ascites som følge af EpCAM-positive karcinomer var statistisk signifikant bedre end behandlingen med paracentese alene udtrykt ved punkturfri overlevelse og tid til første behov for terapeutisk ascitespunktur.

Efter studiets afslutning blev patienterne yderligere observeret indtil deres død for at bedømme den samlede overlevelse (Tabel 4).

Tabel 4 Samlet overlevelse i fasen efter studie IP-REM-AC-01

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (kontrol) (N=88)
Hazard ratio (HR)	0.798	
95% CI for HR	[0,606; 1,051]	
6 måneders overlevelse	27,5 %	17,1 %
1 års overlevelse	11,4 %	2,6 %
Median samlet overlevelse (dage)	72	71
95 % CI for median (dage)	[61; 98]	[54; 89]
p-værdi (log-rank-test)	0,1064	

I alt krydsede 45 ud af 88 (51 %) af patienterne i kontrolarmen over til at få aktiv behandling med catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Dette bekræftende to-armede, randomiserede, open-label, fase-III-studie med 219 patienter med epitelcancer og symptomatisk malign ascites, der krævede terapeutisk ascitespunktur, sammenlignede behandling med catumaxomab samt 25 mg prednisolon som præmedicinering med catumaxomab alene. Catumaxomab blev administreret som fire intraperitoneale infusioner ved konstant hastighed over 3 timer i doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10, i begge grupper. Patientpopulationen svarede til den fra det pivotale studie.

For at kunne evaluere indvirkningen af præmedicinering med prednisolon på sikkerhed og virkning blev det primære endepunkt for sikkerhed "sammensat sikkerhedsscore" og det co-primære endepunkt for virkning "punkturfri overlevelse" undersøgt.

Den sammensatte sikkerhedsscore evaluerede hyppighed og sværhedsgrad af de vigtigste kendte bivirkninger, pyreksi, kvalme, opkastning og abdominalsmerter i begge behandlingsgrupper. Administration af prednisolon som præmedicinering medførte ingen reduktion af disse bivirkninger.

Det primære endepunkt for virkning, punkturfri overlevelse, var et sammensat endepunkt defineret som tiden indtil det første behov for terapeutisk ascitespunktur eller død afhængigt af, hvad der indtrådte først (identisk med det pivotale studie).

Tabel 5 Effektresultater (punkturfri overlevelse og tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur) for studie IP-CAT-AC-03

Variabel	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samlet population (N=219)
Punkturfri overlevelse			
Median punkturfri overlevelse (dage)	30	37	35
95% CI for median (dage)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-værdi (log-rank-test)	0,402		
Hazard ratio (HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolon)	1,130		
95% CI for HR	[0,845; 1,511]		
Tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur			
Median tid til første behov for terapeutisk ascitespunktur (dage)	78	102	97
95% CI for median (dage)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-værdi (log-rank-test)	0,599		
Hazard ratio (HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolon)	0,901		
95% CI for HR	[0,608; 1,335]		

Et sekundært effektendepunkt for den samlede overlevelse (Tabel 6) blev evalueret.

Tabel 6 Samlet overlevelse i studie IP-CAT-AC-03 i fasen efter studiet.

	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samlet population (N=219)
Median samlet overlevelse (dage)	124	86	103
95% CI for median (dage)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-værdi (log-rank-test)	0,186		
Hazard ratio (HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolon)	1,221		
95% CI for HR	[0,907; 1,645]		

Immunogenicitet

Induktion af humane anti-murine (rotte og/eller muse) antistoffer (HAMA'er/HARA'er) er en reel virkning af murine monoklonale antistoffer. Aktuelle data for catumaxomab fra det pivotale studie viser, at kun 5,6 % af patienterne (7/124 patienter) var HAMA-positive før den 4. infusion. Der forekom HAMA'er hos 94 % af patienterne en måned efter den sidste infusion med catumaxomab. Der blev ikke observeret nogen overfølsomhedsreaktioner.

Patienter, som udviklede HAMA'er 8 dage efter behandling med catumaxomab, viste bedre klinisk udfald målt ved punkturfri overlevelse, tid til næste punktur og samlet overlevelse, sammenlignet med HAMA-negative patienter.

I et forstudie, der evaluerede cyklus nummer 2 med intraperitoneal infusion af 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaxomab hos 8 patienter med malign ascites som følge af karcinom (IP-CAT-AC-04), blev ADA påvist i alle tilgængelige ascites- og plasmaprøver ved screening. Patienterne forblev ADA-positive under behandlingsfasen og opfølgningen. Til trods for præeksisterende ADA-værdier fik alle patienter alle 4 catumaxomab-infusioner. Den mediane punkturfri overlevelsestid var 47,5 dage, mediantiden indtil første terapeutiske punktur var 60,0 dage og den mediane samlede overlevelsestid var 406,5 dage. Alle patienter oplevede symptomer relateret til catumaxomabs virkningsmekanisme med en sikkerhedsprofil, der af natur var sammenlignelig med den første intraperitoneale behandlingscyklus. Der blev ikke observeret nogen overfølsomhedsreaktioner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Catumaxomabs farmakokinetik under og efter fire intraperitoneale infusioner med 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaxomab blev undersøgt hos 13 patienter med symptomatisk malign ascites på grund af EpCAM-positive karcinomer.

Der var stor variation mellem forsøgspersonerne. Den geometriske middelværdi for plasma- C_{max} var cirka 0,5 ng/ml (område 0 til 2,3), og det geometriske middel plasma AUC var cirka 1,7 dag*ng/ml (område < LLOQ (nedre grænse for kvantificering) til 13,5). Den åbenbare, terminale geometriske middelværdi for plasma-elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 2,5 dage (område 0,7 til 17).

Catumaxomab kunne påvises i ascitesvæsken og i plasma. Koncentrationerne øgedes hos de fleste patienter i takt med antallet af infusioner og de anvendte doser. Plasmaniveauet havde tendens til at falde efter at have nået et maksimum efter hver dosis.

Særlige populationer

Der er ikke foretaget nogen studier.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Administration af catumaxomab i dyremodeller viste ingen tegn på unormal eller lægemiddelrelateret akut toksicitet eller tegn på lokal intolerans på injektions-/infusionsstedet. Disse fund er imidlertid af begrænset værdi på grund af catumaxomabs høje artsspecificitet.

Der er ikke udført studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter fortynding

Den klargjorte injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabil i 48 timer ved 2 til 8 °C og i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar, og den klargjorte injektionsvæske, opløsning, holder sig normalt stabil i maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas, silikoniseret) med stempelprop (bromobutylgummi) og luer lock-system (polypropylen silikoniseret og polycarbonat) med spidslåg (styren-butadiengummi) med en kanyle, pakningsstørrelse på 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Nødvendige materialer og udstyr

Følgende komponenter skal bruges til opløsning og administration af Removab, da Removab kun er kompatibel med:

- 50 ml-sprøjter af polypropylen
- perfusionsslanger af polyethylen med en indre diameter på 1 mm og en længde på 150 cm
- infusionsventiler/Y-koblinger af polycarbonat
- polyurethankatetere, polyurethankatetere med siliconecoating

Desuden skal der bruges følgende materialer:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske
- Præcisionspumpe til perfusion

Instruktioner til fortynding før administration

Removab skal klargøres af sundhedspersonale med den relevante aseptiske teknik.

Den ydre overflade af den fyldte injektionssprøjte er ikke steril.

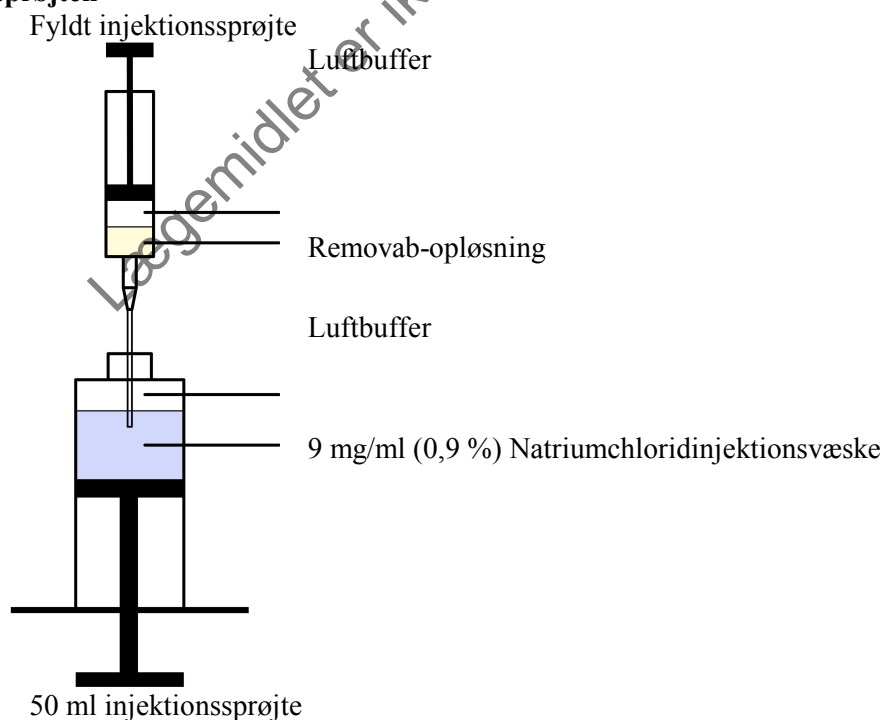
- Afhængigt af dosen trækkes den relevante mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske op i en 50 ml injektionssprøjte (Tabel 7).
- Inkluder en yderligere luftbuffer på 3 ml i 50 ml injektionssprøjten.
- Fjern spidslåget fra den fyldte injektionssprøjte med Removab, mens sprøjtes spids peger opad.
- Den tilhørende kanyle forbindes med den fyldte injektionssprøjte med Removab. Der skal bruges en ny kanyle til hver sprøjte.
- Isæt den fyldte injektionssprøjtes kanyle gennem 50 ml injektionssprøjtes åbning, således at kanylen er nedsænket i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske (Figur 2).
- Injicér hele sprøjtes indhold (Removab-koncentratet plus luftbuffer) fra den fyldte injektionssprøjte direkte i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske.

- For at undgå kontaminering og for at sikre, at den korrekte volumen bliver stødt ud, MÅ stemplet IKKE trækkes tilbage for at skylle den fyldte injektionssprøjte.
- Sæt prop på 50 ml injektionssprøjten, og ryst den forsigtigt for at blande opløsningen. Eventuelle luftbobler fra 50 ml injektionssprøjten skal fjernes.
- Den aftagelige etiket, som medfølger på undersiden af Removab-kartonæsken, og som viser teksten "Fortyndet Removab. Kun til intraperitoneal anvendelse." skal sættes på 50 ml sprøjten indeholdende den fortyndede Removab-opløsning til intraperitoneal infusion. Dette er en sikkerhedsforanstaltning for at sikre, at Removab kun administreres via intraperitoneal infusion.
- 50 ml injektionssprøjten sluttes til infusionspumpen.

Tabel 7 Klargøring af Removab-opløsning til intraperitoneal infusion

Antal af infusion / Dosis	Antal af Removab-fyldte injektionssprøjte(r)		Total volumen af Removab-koncentrat til injektionsvæske, opløsning	9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske	Slutvolumen til administration
	10 mikrogram fyldt injektionssprøjte	50 mikrogram fyldt injektionssprøjte			
1. infusion 10 mikrogram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusion 20 mikrogram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusion 50 mikrogram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusion 150 mikrogram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figur 2 Illustration af overførsel af Removab fra den fyldte injektionssprøjte til 50 ml injektionssprøjten



Administration

Kateteret til intraperitoneal administration bør placeres ved hjælp af ultralyd af en læge, som har erfaring med intraperitoneale administrationsprocedurer. Kateteret anvendes til drænage af ascites og

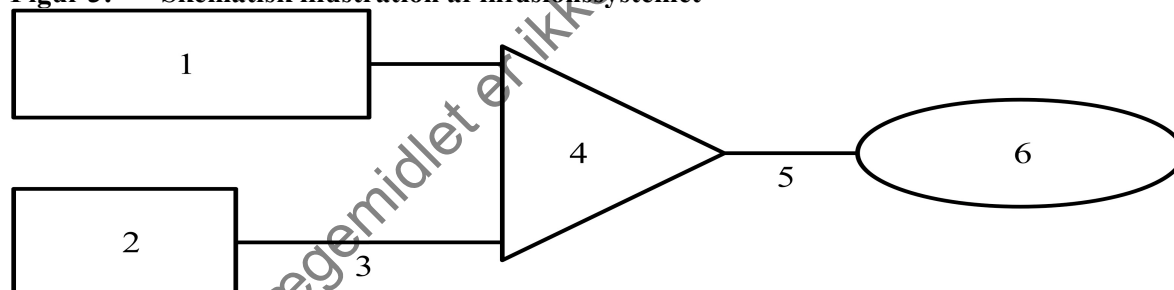
infusion of Removab og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske. Det anbefales, at kateteret forbliver i bughulen under hele behandlingsperioden. Det kan fjernes dagen efter den sidste infusion.

Før hver Removab-administration skal ascites-væsken udtømmes, indtil den spontane strøm ophører, eller symptomlindring forekommer (se pkt. 4.4). Efterfølgende skal der før hver administrering af Removab infunderes 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske for at understøtte fordelingen af antistoffet.

Removab skal infunderes intraperitonealt i løbet af mindst 3 timer via en pumpe med konstant infusionshastighed som beskrevet nedenfor:

- Installér 50 ml injektionssprøjten med Removab-opløsningen i præcisionspumpen.
- Fyld præcisionspumpens tilsluttede perfusionssslangeudstyr med Removab infusionsvæske, opløsning. Der skal anvendes en perfusionsslange med en indre diameter på 1 mm og en længde på 150 cm.
- Slut perfusionsslangen til Y-koblingen.
- Parallelt med administrering af Removab skal der infunderes 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske via en infusionsventil / Y-kobling i kateterets perfusionskanal.
- Justér pumpens hastighed afhængigt af det volumen, der skal administreres (se pkt. 6.6), og af den planlagte infusionstid.
- Når 50 ml injektionssprøjten indeholdende den fortyndede Removab-opløsning er tom, erstattes den med en 50 ml injektionssprøjte indeholdende 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske), indtil den planlagte infusionstid er slut, for at fjerne den døde volumen i perfusionskanalen (ca. 2 ml) under uændrede betingelser. Den resterende 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske kan bortskaffes.
- Hold kateteret lukket indtil næste infusion.
- Dagen efter sidste infusion foretages en drænage af ascites, til den spontane strøm ophører. Derefter kan kateteret fjernes.

Figur 3: Skematisk illustration af infusionssystemet



- 1 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridinjektionsvæske**
- 2 Removab-opløsning til intraperitoneal infusion**
- 3 Perfusionsslange (1 mm indre diameter, 150 cm længde)**
- 4 Infusionsventil**
- 5 Perfusionskanal**
- 6 Kateter**

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/512/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 april 2009

Dato for seneste fornyelse: 18 december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Removab findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Removab 50 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mikrogram catumaxomab* i 0,5 ml opløsning svarende til 0,1 mg/ml.

*IgG2 monoklonalt antistof, som er produceret i en rotte-muse-hybrid-hybridom-cellelinje

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6. 1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Removab er indiceret til intraperitoneal behandling af malign ascites hos voksne med EpCAM-positive karcinomer, hvor standardbehandling ikke findes eller ikke længere er mulig.

4.2 Dosering og administration

Removab skal administreres under opsyn af en læge, der har erfaring med brug af antineoplastiske lægemidler.

Dosering

Før den intraperitoneale infusion anbefales en præmedicinering med analgetiske/antipyretiske/nonsteroidale antiphlogistiske lægemidler (se pkt. 4.4).

Doseringsplanen for Removab består af følgende fire intraperitoneale infusioner:

1. dosis	10 mikrogram på dag 0
2. dosis	20 mikrogram på dag 3
3. dosis	50 mikrogram på dag 7
4. dosis	150 mikrogram på dag 10

Removab skal indgives som intraperitoneal infusion ved en konstant hastighed og med en infusionstid på mindst 3 timer. I kliniske studier blev infusionstider på 3 timer og 6 timer undersøgt. Ved den første af de fire doser kan en infusionstid på 6 timer overvejes, afhængigt af patientens sundhedstilstand.

Der skal være mindst to infusionsfrie kalenderdage mellem infusionsdagene. Intervallet mellem infusionsdagene kan forlænges i tilfælde af relevante bivirkninger. Den samlede behandlingsperiode må ikke overstige 20 dage.

Monitoring

Tilstrækkelig overvågning af patienten anbefales efter endt infusion med Removab. I det pivotale studie blev patienterne monitoreret i 24 timer efter hver infusion.

Særlige populationer

Leverinsufficiens

Patienter med leverinsufficiens af højere sværhedsgrad end moderat og/eller med mere end 70% af leveren metastaseret og /eller vena porta-trombose/obstruktion er ikke undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter omhyggelig afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4).

Nyreinsufficiens

Patienter med nyreinsufficiens af en højere grad end let er ikke blevet undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter omhyggelig afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante godkendte indikationer for Removab i den pædiatriske population.

Administration

Removab må kun administreres som en **intraperitoneal infusion**.

Removab **må ikke** administreres med intraperitoneal bolus eller via nogen anden indgivelsesvej. For oplysninger om det perfusionssystem, der skal anvendes, se pkt. 4.4.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration af lægemidlet

Før administration fortyndes Removab koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske. Den fortyndede opløsning administreres intraperitonealt med konstant infusions hastighed med et hensigtsmæssigt pumpesystem.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for murine (rotte- og/eller muse-) proteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Removab **må ikke** administreres som en bolus eller via nogen anden indgivelsesvej end intraperitonealt.

Symptomer relateret til frigivelse af cytokiner

Frigivelse af proinflammatoriske og cytotoxiske cytokiner initieres ved binding af catumaxomab til immunceller og tumorceller. Derfor er kliniske symptomer i forbindelse med cytokinfrigivelse som feber, kvalme, opkastning og kulderystelser meget ofte blevet rapporteret under og efter administration af Removab (se pkt. 4.8). Dyspnø og hypo-/hypertension ses hyppigt. I de kliniske studier med patienter med malign ascites blev 1.000 mg paracetamol rutinemæssigt administreret intravenøst før infusionen med Removab for at kontrollere smerter og pyreksi. Til trods for denne præmedicinering oplevede patienterne de ovenfor beskrevne bivirkninger med en intensitet på op til grad 3 ifølge Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) fra US National Cancer Institute, version 3.0. Anden eller yderligere standard-præmedicinering med f.eks. analgetiske/antipyretiske/nonsteroidale antiphlogistiske lægemidler anbefales.

Systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), som også kan forekomme med frekvensen "almindelig" på grund af catumaxomabs virkningsmekanisme, udvikles generelt inden for 24 timer efter en infusion med Removab med symptomer som feber, takykardi, takypnø og leukocytose (se pkt. 4.8). Standardbehandling eller præmedicinering med f.eks. analgetiske/antipyretiske/nonsteroidale antiphlogistiske lægemidler er relevant for at begrænse risikoen.

Abdominal smerter

Abdominal smerter blev almindeligt rapporteret som en bivirkning. Denne forbigående bivirkning betragtes delvist som en følge af den intraperitoneale indgivelsesvej.

Performance-status og BMI

Før behandlingen med Removab kræves en solid performance status udtrykt som Body Mass Index (BMI) >17 (vurderet efter drænage af ascitesvæske) og Karnofsky-indeks >60.

Akutte infektioner

Hvis der forekommer faktorer, som påvirker immunsystemet, især akutte infektioner, frarådes administration af Removab.

Ascites-drænage

Korrekt håndtering af ascites-dræning er en forudsætning for behandling med Removab for at sikre et stabilt kredsløb og en stabil nyrefunktion. Dette skal som minimum omfatte ascites-drænage indtil ophør af spontan udtømming eller symptomlindring og, hvis det er relevant, understøttende substitutionsbehandling med krystalloider og/eller kolloider.

Patienter med hæmodynamisk insufficiens, ødem eller hypoproteinæmi

Blodvolumen, blodprotein, blodtryk, puls og nyrefunktion skal bedømmes før hver Removab-infusion. **Tilstande som hypovolæmi, hypoproteinæmi, hypotension, cirkulatorisk dekomensation og akut nyreinsufficiens skal behandles før hver infusion med Removab.**

Leverinsufficiens eller vena porta-trombose/obstruktion

Patienter med leverinsufficiens med en højere sværhedsgrad end moderat og/eller med mere end 70% af leveren opfyldt af metastaser og/eller vena porta-trombose/obstruktion er ikke undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter en grundig vurdering af fordele og risici.

Nyreinsufficiens

Patienter med nyreinsufficiens af en højere sværhedsgrad end let er ikke undersøgt. Behandling af disse patienter med Removab bør kun overvejes efter en grundig vurdering af fordele og risici.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af catumaxomab til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Removab bør ikke anvendes under graviditet eller til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om catumaxomab/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Removab skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for catumaxomabs virkning på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Removab påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever infusionsrelaterede symptomer, skal rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne aftager.

4.9 Bivirkninger

Resume over sikkerhedsprofil

Bivirkningerne er afledt af en integreret sikkerhedsanalyse, der omfattede 12 kliniske studier. 728 patienter fik catumaxomab intraperitonealt, 293 patienter som 6 timers infusion og 435 patienter som 3 timers infusion.

Den samlede sikkerhedsprofil for Removab karakteriseres af symptomer relateret til cytokinfrigivelse og gastrointestinale reaktioner.

Symptomer relateret til cytokinfrigivelse: SIRS, en kombination af takykardi, feber og/eller dyspnø med potentielt livstruende intensitet observeres mindre hyppigt, udvikles i løbet af 24 timer efter en Removab-infusion og forsvinder ved symptomatisk behandling. Andre symptomer relateret til cytokinfrigivelse, såsom feber, kulderystelser, kvalme og opkastning, udgør meget almindeligt rapporterede reaktioner med en intensitet på CTCAE grad 1 og 2 (US National Cancer Institute, version 4.0). Disse symptomer reflekterer catumaxomabs virkningsmekanisme og er generelt fuldt reversible.

Gastrointestinale reaktioner, såsom abdominalsmerter, kvalme, opkastning og diarré, er meget almindelige og er for det meste af CTCAE grad 1 eller 2, men blev også observeret med højere grader. De responderer til hensigtsmæssig symptomatisk behandling.

Bivirkningerne af catumaxomab ved 3 timers infusionstid og 6 timers infusionstid er normalt sammenlignelige med hensyn til karakter, hyppighed og sværhedsgrad. En øget hyppighed af nogle bivirkninger blev observeret ved 3 timers administration, herunder kulderystelser og hypotension (grad 1/2), diarré (alle grader) og træthed (grad 1/2).

Liste over bivirkninger i tabelform

I Tabel 1 er bivirkningerne opstillet efter organklasse. Gruppering i hyppigheder er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret fra patienter, der fik behandling med catumaxomab

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Almindelig</i>	Infektion.
<i>Ikke almindelig</i>	Erythema induratum*, device-relateret infektion*.
Blod- og lymfesystem	
<i>Almindelig</i>	Anæmi*, lymfopeni, leukocytose, neutrofil.
<i>Ikke almindelig</i>	Trombocytopeni*, koagulopati*.
Immunsystemet	
<i>Almindelig</i>	Cytokinfrigivelsessyndrom*, overfølsomhed*.
Metabolisme og ernæring	
<i>Almindelig</i>	Nedsat appetit* / anoreksi, dehydrering*, hypokaliæmi, hypoalbuminæmi, hyponatriæmi*, hypokalcaemi*, hypoproteinæmi.
Psykiske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	Angst, søvnløshed.
Nervesystemet	
<i>Almindelig</i>	Hovedpine, svimmelhed.
<i>Ikke almindelig</i>	Krampe*.
Øre og labyrint	
<i>Almindelig</i>	Svimmelhed (vertigo).
Hjerte	
<i>Almindelig</i>	Takykardi*, herunder sinustakykardi.
Vaskulære sygdomme	
<i>Almindelig</i>	Hypotension*, hypertension*, ansigtsrødme.
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Almindelig</i>	Dyspnø*, pleuraeffusion*, hoste.
<i>Ikke almindelig</i>	Lungeemboli*, hypoksi*.
Mave-tarm-kanalen	
<i>Meget</i>	Abdominalsmerter*, kvalme*, opkastning*, diarré*.

<i>almindelig</i>	
<i>Almindelig</i>	Forstoppelse*, dyspepsi, abdominal distension, subileus*, flatulens, gastriske gener, ileus*, gastroøsofageal refluxsygdom, mundtørhed.
<i>Ikke almindelig</i>	Gastrointestinal blødning*, intestinal obstruktion*.
Lever og galdeveje	
<i>Almindelig</i>	Kolangitis*, hyperbilirubinæmi.
Hud og subkutane væv	
<i>Almindelig</i>	Udslæt*, erytem*, hyperhidrose, pruritus
<i>Ikke almindelig</i>	Hudreaktion*, allergisk dermatit*.
Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Almindelig</i>	Rygsmærter, myalgi, artralgi.
Nyrer og urinveje	
<i>Almindelig</i>	Proteinuri.
<i>Ikke almindelig</i>	Akut nyreinsufficiens*.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	<u>Pyreksi*</u> , træthed*, <u>kulderystelser*</u> .
<i>Almindelig</i>	Smærter, asteni*, <u>systemisk inflammatorisk responsyndrom*</u> , ødem herunder perifert ødem*, generel forværring af fysisk helbredstilstand*, brystsmærter, influenzalignende symptomer, utilpashed*, erytem på kateterstedet.
<i>Ikke almindelig</i>	Ekstravasation*, inflammation på applikationsstedet*.

* blev også rapporteret som alvorlige bivirkninger.
understregning: se pkt. ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende definitioner af CTCAE-kriterier fra US National Cancer Institute (version 4.0) er gældende: CTCAE grad 1 = let, CTCAE grad 2 = moderat, CTCAE grad 3 = svær, CTCAE grad 4 = livstruende

Symptomer relateret til cytokinfrigivelse med større intensitet

Hos 5,1 % af patienterne nåede pyreksi en intensitet på CTCAE grad 3, som det også var tilfældet med cytokinfrigivelsessyndrom (1,0 %), kulderystelser (0,8 %), kvalme (3,4 %), opkastning (4,4 %), dyspnø (1,6 %) og hypo-/hypertension (2,1 % / 0,8 %). Hos en patient (0,1 %) blev dyspnø, og hos 3 patienter (0,4 %) blev hypotension rapporteret med CTCAE grad 4 intensitet. Smærter og pyreksi kan lindres eller undgås med præmedicinering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS)

Hos 3,8 % af patienterne blev der inden for 24 timer efter infusionen med catumaxomab observeret symptomer på SIRS. Hos 3 patienter (0,4 %) blev CTCAE grad 4 intensitet observeret. Disse reaktioner svandt under symptomatisk behandling.

Abdominalsmærter

Hos 43,7% af patienterne blev abdominalsmærter rapporteret som en bivirkning, som nåede grad 3 hos 8,2 % af patienterne, men de svandt under symptomatisk behandling.

Leverenzymmer

Forbigående forhøjelse af leverenzymmer blev hyppigt observeret efter administration af Removab. Generelt var ændringerne i laboratorieparametrene ikke kliniske relevante, og de vendte som regel tilbage til *baseline*-værdier efter behandlingsophør. Kun i tilfælde af klinisk relevant eller vedvarende forhøjelse bør yderligere diagnostik eller behandling overvejes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Patienter, som har fået en dosis af catumaxomab, som er højere end anbefalet, oplevede mere alvorlige (grad 3) bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC09.

Virkningsmekanisme

Catumaxomab er et hybridt, monoklonalt, rotte-muse-antistof med tredobbelt funktion, som er rettet specifikt mod epitelcellers adhæsionsmolekyler (EpCAM) og CD3-antigenet. EpCAM-antigenet er overudtrykt i de fleste karcinomer (tabel 2). CD3 findes på modne T-celler som en komponent af T-celleceptoren. Et tredje funktionelt bindingssted i catumaxomabs Fc-region uliggør interaktion med accessoriske immunceller via Fc γ -receptorer. På grund af catumaxomabs bindingsegenskaber kommer tumorceller, T-celler og accessoriske immunceller tæt på hinanden. Derved fremkaldes en samlet immunreaktion mod tumorcellerne. Reaktionen omfatter forskellige virkningsmekanismer som T-celleaktivering, antistofafhængig, celledieret cytotoxicitet (ADCC), komplementafhængig cytotoxicitet (CDC) og fagocytose. Dette medfører, at tumorcellerne destrueres.

Tabel 2 EpCAM-ekspression for de mest relevante ascites-forårsagende cancertyper

Cancertype	Data fra litteraturen		Retrospektive data fra studie IP-CAT-AC-03
	Procentdel af tumorer, der udtrykker EpCAM	Procentdel af EpCAM-positive effusioner	Procentdel af EpCAM-positive effusioner
Ovarie	90-92	79-100	98
Mave	96	75-100	100
Kolon	100	87-100	100
Pankreas	98	83-100	80
Bryst	45*-81	71-100	86
Endometrie	94	100	100

*= lobulær brystcancer

Farmakodynamisk virkning

Catumaxomabs antitumoraktivitet er påvist *in vitro* og *in vivo*. Der blev observeret effektiv catumaxomab-medieret destruktion af tumorceller *in vitro* for tumorceller med lav og høj ekspression af EpCAM-antigenet, uafhængigt af den primære tumortype. Catumaxomabs *in vivo* anti-tumoraktivitet blev bekræftet i en immunologisk kompromitteret musemodel med ovariekarcinom, hvor tumorudviklingen blev forsinket af en intraperitoneal behandling med catumaxomab og humane mononukleære celler i perifert blod.

Klinisk virkning

Effekten af catumaxomab blev påvist ved to fase-III- kliniske studier. Patienter af ikke-kaukasiske oprindelse har ikke været inkluderet i disse kliniske studier.

IP-REM-AC-01

I et pivotalt, toarmet, randomiseret, open-label fase-II/III- klinisk studie blev 258 patienter med symptomatisk malign ascites på grund af EpCAM-positive karcinomer. Heraf blev 170 patienter randomiseret til behandling med catumaxomab. Dette studie sammenlignede paracentese plus catumaxomab versus paracentese alene (kontrol).

Catumaxomab blev givet til patienter, hvor standardbehandling ikke var tilgængelig eller ikke længere mulig, og som havde en Karnofsky-performance-status på mindst 60. Catumaxomab blev administreret som fire intraperitoneale infusioner med øgede doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10 (se pkt. 4.2). I pivotalt-studiet IP-REM-AC01 var 98,1 % af patienterne indlagt i gennemsnitligt 11 dage.

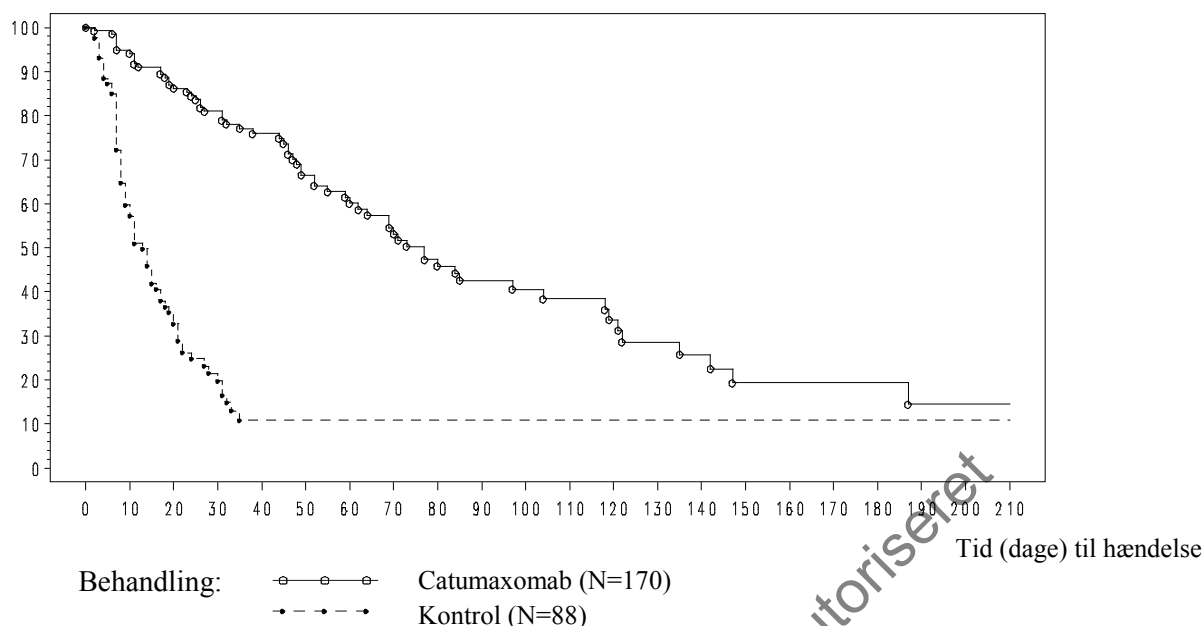
I dette studie var det primære effekt-endepunkt punktfri overlevelse. Dette var et sammensat endepunkt defineret som tiden indtil det første behov for terapeutisk ascitespunktur eller død, afhængig af, hvad der end opstod først. Resultaterne for punktfri overlevelse og tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur med hensyn til medianer og hazard ratio vises i Tabel 3. Kaplan-Meier-estimer for tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur vises i Figur 1.

Tabel 3 Effektresultater (punktfri overlevelse og tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur) af studie IP-REM-AC-01

Variabel	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (kontrol) (N=88)
Punktfri overlevelse		
Median punktfri overlevelse (dage)	44	11
95% CI for median (dage)	[31; 49]	[9; 16]
p-værdi (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,310	
95% CI for HR	[0,228; 0,423]	
Tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur		
Median tid til første behov for terapeutisk ascitespunktur (dage)	77	13
95% CI for median (dage)	[62;104]	[9; 17]
p-værdi (log-rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0.169	
95% CI for HR	[0,114; 0,251]	

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer over tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur i studie IP-REM-AC-01

Estimeret sandsynlighed for at være punkturfri (%)



N: antal patienter i en behandlingsgruppe.

Effekten af behandlingen med paracentese og catumaxomab hos patienter med malign ascites som følge af EpCAM-positive karcinomer var statistisk signifikant bedre end behandlingen med paracentese alene udtrykt ved punkturfri overlevelse og tid til første behov for terapeutisk ascitespunktur.

Efter studiets afslutning blev patienterne yderligere observeret indtil deres død for at bedømme den samlede overlevelse (Tabel 4).

Tabel 4 Samlet overlevelse i fasen efter studie IP-REM-AC-01

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (kontrol) (N=88)
Hazard ratio (HR)	0.798	
95% CI for HR	[0,606; 1,051]	
6 måneders overlevelse	27,5 %	17,1 %
1 års overlevelse	11,4 %	2,6 %
Median samlet overlevelse (dage)	72	71
95 % CI for median (dage)	[61; 98]	[54; 89]
p-værdi (log-rank-test)	0,1064	

I alt krydsede 45 ud af 88 (51 %) af patienterne i kontrolarmen over til at få aktiv behandling med catumaxomab.

IP-CAT-AC-03

Dette bekræftende to-armede, randomiserede, open-label, fase-III-studie med 219 patienter med epitelcancer og symptomatisk malign ascites, der krævede terapeutisk ascitespunktur, sammenlignede behandling med catumaxomab samt 25 mg prednisolon som præmedicinering med catumaxomab alene. Catumaxomab blev administreret som fire intraperitoneale infusioner ved konstant hastighed over 3 timer i doser på 10, 20, 50 og 150 mikrogram på henholdsvis dag 0, 3, 7 og 10, i begge grupper. Patientpopulationen svarede til den fra det pivotale studie.

For at kunne evaluere indvirkningen af præmedicinering med prednisolon på sikkerhed og virkning blev det primære endepunkt for sikkerhed "sammensat sikkerhedsscore" og det co-primære endepunkt for virkning "punkturfri overlevelse" undersøgt.

Den sammensatte sikkerhedsscore evaluerede hyppighed og sværhedsgrad af de vigtigste kendte bivirkninger, pyreksi, kvalme, opkastning og abdominalsmerter i begge behandlingsgrupper. Administration af prednisolon som præmedicinering medførte ingen reduktion af disse bivirkninger.

Det primære endepunkt for virkning, punkturfri overlevelse, var et sammensat endepunkt defineret som tiden indtil det første behov for terapeutisk ascitespunktur eller død afhængigt af, hvad der indtrådte først (identisk med det pivotale studie).

Tabel 5 Effektresultater (punkturfri overlevelse og tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur) for studie IP-CAT-AC-03

Variabel	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samlet population (N=219)
Punkturfri overlevelse			
Median punkturfri overlevelse (dage)	30	37	35
95% CI for median (dage)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-værdi (log-rank-test)	0,402		
Hazard ratio (HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolon)	1,130		
95% CI for HR	[0,845; 1,511]		
Tiden indtil første behov for terapeutisk ascitespunktur			
Median tid til første behov for terapeutisk ascitespunktur (dage)	78	102	97
95% CI for median (dage)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-værdi (log-rank-test)	0,599		
Hazard ratio (HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolon)	0,901		
95% CI for HR	[0,608; 1,335]		

Et sekundært effektendepunkt for den samlede overlevelse (Tabel 6) blev evalueret.

Tabel 6 Samlet overlevelse i studie IP-CAT-AC-03 i fasen efter studiet.

	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samlet population (N=219)
Median samlet overlevelse (dage)	124	86	103
95% CI for median (dage)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-værdi (log-rank-test)	0,186		
Hazard ratio (HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolon)	1,221		
95% CI for HR	[0,907; 1,645]		

Immunogenicitet

Induktion af humane anti-murine (rotte og/eller muse) antistoffer (HAMA'er/HARA'er) er en reel virkning af murine monoklonale antistoffer. Aktuelle data for catumaxomab fra det pivotale studie viser, at kun 5,6 % af patienterne (7/124 patienter) var HAMA-positive før den 4. infusion. Der forekom HAMA'er hos 94 % af patienterne en måned efter den sidste infusion med catumaxomab. Der blev ikke observeret nogen overfølsomhedsreaktioner.

Patienter, som udviklede HAMA'er 8 dage efter behandling med catumaxomab, viste bedre klinisk udfald målt ved punkturfri overlevelse, tid til næste punktur og samlet overlevelse, sammenlignet med HAMA-negative patienter.

I et forstudie, der evaluerede cyklus nummer 2 med intraperitoneal infusion af 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaxomab hos 8 patienter med malign ascites som følge af karcinom (IP-CAT-AC-04), blev ADA påvist i alle tilgængelige ascites- og plasma prøver ved screening. Patienterne forblev ADA-positive under behandlingsfasen og opfølgningen. Til trods for præeksisterende ADA-værdier fik alle patienter alle 4 catumaxomab-infusioner. Den mediane punkturfri overlevelsestid var 47,5 dage, mediantiden indtil første terapeutiske punktur var 60,0 dage og den mediane samlede overlevelsestid var 406,5 dage. Alle patienter oplevede symptomer relateret til catumaxomabs virkningsmekanisme med en sikkerhedsprofil, der af natur var sammenlignelig med den første intraperitoneale behandlingscyklus. Der blev ikke observeret nogen overfølsomhedsreaktioner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Catumaxomabs farmakokinetik under og efter fire intraperitoneale infusioner med 10, 20, 50 og 150 mikrogram catumaxomab blev undersøgt hos 13 patienter med symptomatisk malign ascites på grund af EpCAM-positive karcinomer.

Der var stor variation mellem forsøgspersonerne. Den geometriske middelværdi for plasma- C_{max} var cirka 0,5 ng/ml (område 0 til 2,3), og det geometriske middel plasma AUC var cirka 1,7 dag*ng/ml (område < LLOQ (nedre grænse for kvantificering) til 13,5). Den åbenbare, terminale geometriske middelværdi for plasma-elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 2,5 dage (område 0,7 til 17).

Catumaxomab kunne påvises i ascitesvæsken og i plasma. Koncentrationerne øgedes hos de fleste patienter i takt med antallet af infusioner og de anvendte doser. Plasmaniveauet havde tendens til at falde efter at have nået et maksimum efter hver dosis.

Særlige populationer

Der er ikke foretaget nogen studier.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Administration af catumaxomab i dyremodeller viste ingen tegn på unormal eller lægemiddelrelateret akut toksicitet eller tegn på lokal intolerans på injektions-/infusionsstedet. Disse fund er imidlertid af begrænset værdi på grund af catumaxomabs høje artsspecificitet.

Der er ikke udført studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter fortynding

Den klargjorte injektionsvæske, opløsning, er fysisk og kemisk stabil i 48 timer ved 2 til 8 °C og i 24 timer ved temperaturer, som ikke overstiger 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar, og den klargjorte injektionsvæske, opløsning, holder sig normalt stabil i maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas, silikoniseret) med stempelprop (bromobutylgummi) og luer lock-system (polypropylen silikoniseret og polycarbonat) med spidslåg (styren-butadiengummi) med en kanyle, pakningsstørrelse på 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

Nødvendige materialer og udstyr

Følgende komponenter skal bruges til opløsning og administration af Removab, da Removab kun er kompatibel med:

- 50 ml-sprøjter af polypropylen
- perfusionsslanger af polyethylen med en indre diameter på 1 mm og en længde på 150 cm
- infusionsventiler/Y-koblinger af polycarbonat
- polyurethankatetere, polyurethankatetere med siliconecoating

Desuden skal der bruges følgende materialer:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske
- Præcisionspumpe til perfusion

Instruktioner til fortynding før administration

Removab skal klargøres af sundhedspersonale med den relevante aseptiske teknik.

Den ydre overflade af den fyldte injektionssprøjte er ikke steril.

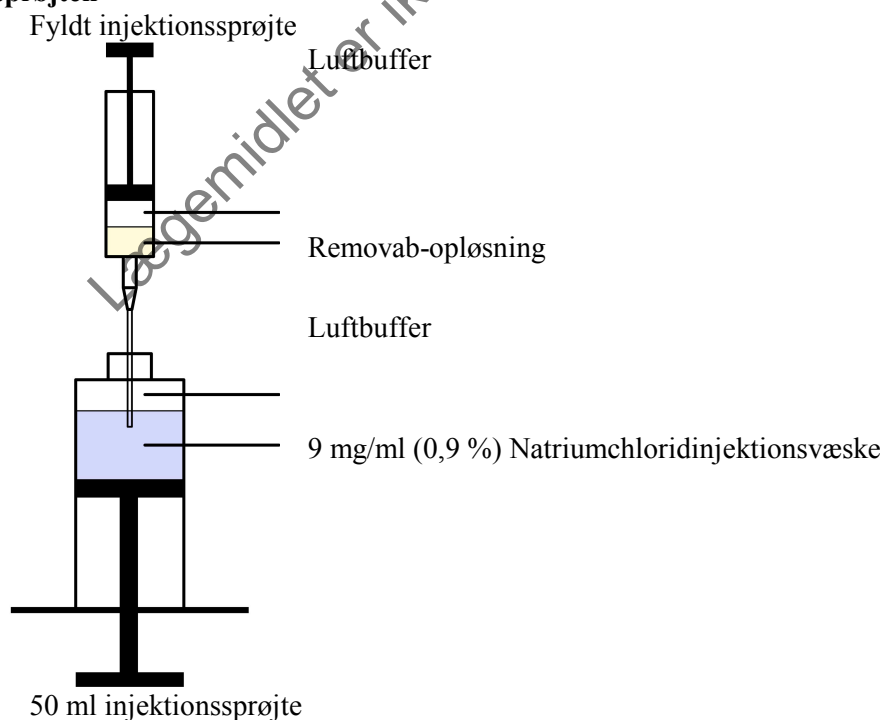
- Afhængigt af dosen trækkes den relevante mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske op i en 50 ml injektionssprøjte (Tabel 7).
- Inkluder en yderligere luftbuffer på 3 ml i 50 ml injektionssprøjten.
- Fjern spidslåget fra den fyldte injektionssprøjte med Removab, mens sprøjtes spids peger opad.
- Den tilhørende kanyle forbindes med den fyldte injektionssprøjte med Removab. Der skal bruges en ny kanyle til hver sprøjte.
- Isæt den fyldte injektionssprøjtes kanyle gennem 50 ml injektionssprøjtes åbning, således at kanylen er nedsænket i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske (Figur 2).
- Injicér hele sprøjtes indhold (Removab-koncentratet plus luftbuffer) fra den fyldte injektionssprøjte direkte i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske.

- For at undgå kontaminering og for at sikre, at den korrekte volumen bliver stødt ud, MÅ stemplet IKKE trækkes tilbage for at skylle den fyldte injektionssprøjte.
- Sæt prop på 50 ml injektionssprøjten, og ryst den forsigtigt for at blande opløsningen. Eventuelle luftbobler fra 50 ml injektionssprøjten skal fjernes.
- Den aftagelige etiket, som medfølger på undersiden af Removab-kartonæsken, og som viser teksten "Fortyndet Removab. Kun til intraperitoneal anvendelse." skal sættes på 50 ml sprøjten indeholdende den fortyndede Removab-opløsning til intraperitoneal infusion. Dette er en sikkerhedsforanstaltning for at sikre, at Removab kun administreres via intraperitoneal infusion.
- 50 ml injektionssprøjten sluttes til infusionspumpen.

Tabel 7 Klargøring af Removab-opløsning til intraperitoneal infusion

Antal af infusion / Dosis	Antal af Removab-fyldte injektionssprøjte(r)		Total volumen af Removab-koncentrat til injektionsvæske, opløsning	9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske	Slutvolumen til administration
	10 mikrogram fyldt injektionssprøjte	50 mikrogram fyldt injektionssprøjte			
1. infusion 10 mikrogram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusion 20 mikrogram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusion 50 mikrogram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusion 150 mikrogram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figur 2 Illustration af overførsel af Removab fra den fyldte injektionssprøjte til 50 ml injektionssprøjten



Administration

Kateteret til intraperitoneal administration bør placeres ved hjælp af ultralyd af en læge, som har erfaring med intraperitoneale administrationsprocedurer. Kateteret anvendes til drænage af ascites og

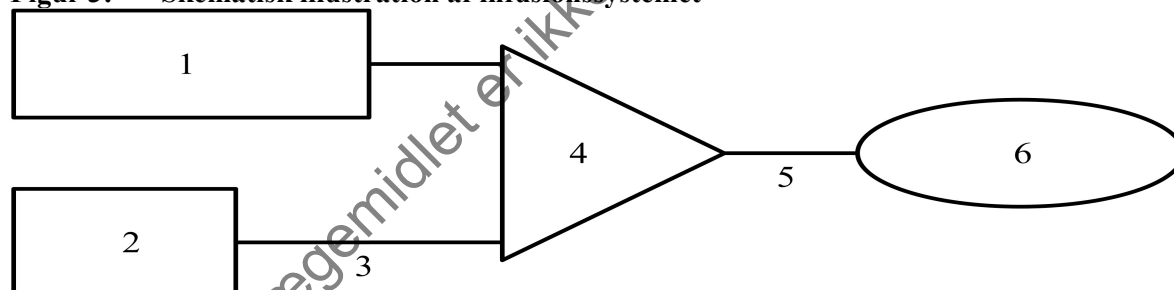
infusion of Removab og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske. Det anbefales, at kateteret forbliver i bughulen under hele behandlingsperioden. Det kan fjernes dagen efter den sidste infusion.

Før hver Removab-administration skal ascites-væsken udtømmes, indtil den spontane strøm ophører, eller symptomlindring forekommer (se pkt. 4.4). Efterfølgende skal der før hver administrering af Removab infunderes 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske for at understøtte fordelingen af antistoffet.

Removab skal infunderes intraperitonealt i løbet af mindst 3 timer via en pumpe med konstant infusionshastighed som beskrevet nedenfor:

- Installér 50 ml injektionssprøjten med Removab-opløsningen i præcisionspumpen.
- Fyld præcisionspumpens tilsluttede perfusionssslangeudstyr med Removab infusionsvæske, opløsning. Der skal anvendes en perfusionsslange med en indre diameter på 1 mm og en længde på 150 cm.
- Slut perfusionsslangen til Y-koblingen.
- Parallelt med administrering af Removab skal der infunderes 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske via en infusionsventil / Y-kobling i kateterets perfusionskanal.
- Justér pumpens hastighed afhængigt af det volumen, der skal administreres (se pkt. 6.6), og af den planlagte infusionstid.
- Når 50 ml injektionssprøjten indeholdende den fortyndede Removab-opløsning er tom, erstattes den med en 50 ml injektionssprøjte indeholdende 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske), indtil den planlagte infusionstid er slut, for at fjerne den døde volumen i perfusionskanalen (ca. 2 ml) under uændrede betingelser. Den resterende 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske kan bortskaffes.
- Hold kateteret lukket indtil næste infusion.
- Dagen efter sidste infusion foretages en drænage af ascites, til den spontane strøm ophører. Derefter kan kateteret fjernes.

Figur 3: Skematisk illustration af infusionssystemet



- 1 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridinjektionsvæske
- 2 Removab-opløsning til intraperitoneal infusion
- 3 Perfusionsslange (1 mm indre diameter, 150 cm længde)
- 4 Infusionsventil
- 5 Perfusionskanal
- 6 Kateter

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/512/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 april 2009

Dato for seneste fornyelse: 18 december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Removab findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. **FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDELÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton: Removab 10 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Removab 10 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning
catumaxomab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mikrogram catumaxomab i 0,1 ml opløsning, svarende til 0,1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte.
1 steril sprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intraperitoneal anvendelse kun efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/512/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEYERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister: Removab 10 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Removab 10 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning
catumaxomab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neovii Biotech GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1 fyldt injektionssprøjte.

Intraperitoneal anvendelse kun efter fortynding. Læs indlægssedlen inden brug.

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionssprøjte: Removab 10 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Removab 10 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning
catumaxomab
Intraperitoneal anvendelse kun efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,1 ml

6. ANDET

Neovii Biotech GmbH

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton: Removab 50 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Removab 50 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning
catumaxomab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mikrogram catumaxomab i 0,5 ml opløsning, svarende til 0,1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte.
1 steril sprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intraperitoneal anvendelse kun efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/512/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEYERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister: Removab 50 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Removab 50 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning
catumaxomab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Neovii Biotech GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1 fyldt injektionssprøjte.

Intraperitoneal anvendelse kun efter fortynding. Læs indlægssedlen inden brug.

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionssprøjte: Removab 50 mikrogram

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Removab 50 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning
catumaxomab
Intraperitoneal anvendelse kun efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

Neovii Biotech GmbH

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**ADVARSELSTEKST TIL DEN AFTAGELIGE ETIKET, DER SKAL PÅSÆTTES 50 ML
SPRØJTEN INDEHOLDENDE FORTYNDET REMOVAB-OPLØSNING TIL INFUSION**

(Del af den ydre karton)

Fortyndet Removab.

Kun til intraperitoneal anvendelse.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Removab 10 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning catumaxomab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Removab til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Removab.
3. Sådan skal De bruge Removab
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Removab indeholder det aktive stof catumaxomab, som er et monoklonalt antistof. Catumaxomab genkender et protein på overfladen af kræftceller og får immunsystemets celler til at destruere dem.

Removab anvendes til behandling af malign ascites, når der ikke findes nogen standardbehandling, eller hvis standardbehandlingen ikke længere er mulig. Malign ascites er ophobning af væske i bughulen i forbindelse med visse kræfttyper.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Removab

Brug ikke Removab

- hvis De er allergisk over for catumaxomab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Removab (angivet i punkt 6)
- hvis De er allergisk over for proteiner fra mus eller rotter (murine proteiner)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De bruger Removab. Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen, hvis De lider af noget af det følgende:

- væskeophobning i bughulen
- kolde hænder og fødder, svimmelhed, besvær med at lade vandet, øget hjerterytme eller svaghed/afmatning (symptomer på blodmangel).
- vægtøgning, svaghed, stakåndethed og væskeophobning (symptomer på lavt proteinindhold i blodet)
- svimmelhed og besvimelse (symptomer på lavt blodtryk).
- problemer med hjertet og kredsløbet.
- nyre- eller leverproblemer.
- en infektion.

Før De begynder at bruge Removab, vil lægen kontrollere Deres:

- Body Mass Index (BMI), som afhænger af Deres højde og vægt

- Karnofsky Index, et mål for Deres generelle velbefindende
For at bruge dette lægemiddel skal De have et BMI over 17 (efter drænage af ascites-væsken) og et Karnofsky Index over 60.

Infusionsrelaterede bivirkninger og mavesmerter er meget almindelige (se punkt 4). De vil få andre lægemidler til at reducere feber, smerter eller betændelse forårsaget af Removab (se punkt 3).

Børn og teenagere

Removab må ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Removab

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel. De må ikke bruge Removab, hvis De er gravid, medmindre det er strengt nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De oplever bivirkninger som svimmelhed eller kulderystelser under eller efter infusionen, må De først køre eller anvende værktøj eller maskiner, når disse bivirkninger forsvinder, .

3. Sådan skal De bruge Removab

De får Removab under overvågning af en læge, som har erfaring med behandling af kræft. Efter infusionen med Removab bliver De overvåget efter lægens skøn.

Før og under behandlingen får De måske anden medicin, som reducerer feber eller betændelse, som skyldes Removab.

Removab gives som 4 intraperitoneale infusioner med stigende doser (10, 20, 50 og 150 mikrogram) med mindst 2 infusionsfrie kalenderdage imellem infusionsdagene (for eksempel vil du få infusionen på dag 0, 3, 7, 10). Infusionen skal administreres med en konstant hastighed med en varighed på mindst 3 timer. Den samlede behandlingsperiode må ikke overskride 20 dage.

Der bliver placeret et kateter i Deres bughule (intraperitonealt) i hele behandlingsperioden indtil dagen for den sidste infusion.

Spørg lægen, hvis De har yderligere spørgsmål til brugen af dette produkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De hyppigste alvorlige bivirkninger ved Removab er infusionsrelaterede bivirkninger og bivirkninger i mave-tarm-systemet.

Infusionsrelaterede bivirkninger

Under og efter infusionen med Removab vil mere end 1 ud af 10 patienter (meget almindelig) sandsynligvis opleve infusionsrelaterede bivirkninger. De hyppigste infusionsrelaterede bivirkninger, der fortrinsvis er lette til moderate, er feber, kulderystelser, kvalme og opkastning.

Hvis disse symptomer opstår, skal De kontakte lægen så hurtigt som muligt. Deres læge vil måske overveje at nedsætte infusionshastigheden af Removab eller give behandling for at lindre disse symptomer.

4 ud af 100 patienter udvikler en kombination af symptomer, som omfatter meget hurtig puls, feber og stakåndethed. Disse symptomer opstår hovedsagligt inden for 24 timer efter infusionen med Removab og kan blive livstruende, men symptomerne kan behandles med et godt resultat.

Hvis disse symptomer opstår, skal De straks kontakte lægen, da disse bivirkninger kræver omgående undersøgelse og behandling.

Bivirkninger i mave-tarm-systemet

Mave-tarm-symptomer, såsom mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré optræder hos flere end 1 ud af 10 patienter (meget almindelig), men er fortrinsvis lette til moderate og reagerer godt på behandling.

Hvis disse symptomer opstår, skal De kontakte lægen så hurtigt som muligt. Deres læge vil måske overveje at nedsætte infusionshastigheden af Removab for at reducere disse symptomer.

Alvorlige bivirkninger

Meget almindelige alvorlige bivirkninger (disse kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Træthed

Almindelige alvorlige bivirkninger (disse kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Appetitløshed
- Væskemangel
- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- Nedsat indhold af calcium og natrium i blodet
- Meget hurtig puls
- Højt eller lavt blodtryk
- Mavesmerter med problemer med at komme af med afføringen eller blokering, forstoppelse
- Stakåndethed
- Ophobning af væske omkring lungerne, hvilket giver smerter i brystet og åndenød
- Betændelse i galdevejene
- Hudrødme, udslæt
- Meget hurtig puls, feber, stakåndethed, mathed eller svimmelhed
- Reaktionskompleks på grund af frigivelse af betændelsesmediatorer
- Forværring af den generelle helbredstilstand, almen utilpashed og svaghed
- Væskeophobning
- Overfølsomhed

Ikke almindelige alvorlige bivirkninger (disse kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- Knuder under huden på bagsiden af benene, som kan blive til sår og efterlade ar
- Betændelse og smerter eller brænden og stikken i området omkring kateteret
- Nedsat antal blodplader, problemer med blodets størkning
- Blødning i maven eller tarmen, som viser sig ved opkastning af blod eller rød eller sort afføring
- Hudreaktion, udslæt, alvorlige allergiske hudreaktioner (dermatitis)
- Krampeanfald
- Lungeproblemer inklusive blodprop i lungerne.
- Lavt iltindhold i blodet
- Alvorlige nyreproblemer
- Ekstravasation (utilsigtet lækage af administreret lægemiddel fra det intraperitoneale katetersystem til det omgivende væv)

Hvis disse symptomer opstår, skal De kontakte lægen så hurtigt som muligt. Nogle af disse bivirkninger kan kræve lægebehandling.

Andre bivirkninger

Almindelige bivirkninger (disse kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Smerter
- Nedsat eller øget antal hvide blodlegemer
- Nedsat indhold af kalium i blodet.
- Nedsat proteinniveau i blodet
- Øget bilirubin i blodet
- En følelse af, at alting kører rundt
- Fordøjelsesbesvær, maveproblemer, halsbrand, oppustethed, afgang af tarmluft i maven, mundtørhed
- Influenzalignende symptomer
- Svimmelhed eller hovedpine
- Brystsmerter
- Øget svedtendens
- Infektioner
- Protein i urinen
- Rygsmerter, smerter i muskler og led
- Føle sig angst og have søvnproblemer
- Kløende udslæt eller nældefeber
- Rødme af huden rundt om kateteret
- Rødme
- Hoste

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Den klargjorte infusionsvæske skal anvendes straks.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Removab indeholder:

Aktivt stof: catumaxomab (10 mikrogram i 0,1 ml svarende til 0,1 mg/ml).

- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Removab fås som et klart og farveløst koncentrat til infusionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte med en kanyle: Pakningsstørrelse med 1 stk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om Removab på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende information er tiltænkt læger og sundhedspersonale.

For information om fortynding og administration af Removab, se punkt 6.6 i Produktresuméet, som findes i hver pakning med henholdsvis Removab 10 mikrogram og Removab 50 mikrogram.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Removab 50 mikrogram koncentrat til infusionsvæske, opløsning catumaxomab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Removab til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Removab.
3. Sådan skal De bruge Removab
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Removab indeholder det aktive stof catumaxomab, som er et monoklonalt antistof. Catumaxomab genkender et protein på overfladen af kræftceller og får immunsystemets celler til at destruere dem.

Removab anvendes til behandling af malign ascites, når der ikke findes nogen standardbehandling, eller hvis standardbehandlingen ikke længere er mulig. Malign ascites er ophobning af væske i bughulen i forbindelse med visse kræfttyper.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Removab

Brug ikke Removab

- hvis De er allergisk over for catumaxomab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Removab (angivet i punkt 6)
- hvis De er allergisk over for proteiner fra mus eller rotter (murine proteiner)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De bruger Removab. Det er vigtigt, at De fortæller det til lægen, hvis De lider af noget af det følgende:

- væskeophobning i bughulen
- kolde hænder og fødder, svimmelhed, besvær med at lade vandet, øget hjerterytme eller svaghed/afmatning (symptomer på blodmangel).
- vægtøgning, svaghed, stakåndethed og væskeophobning (symptomer på lavt proteinindhold i blodet)
- svimmelhed og besvimelse (symptomer på lavt blodtryk).
- problemer med hjertet og kredsløbet.
- nyre- eller leverproblemer.
- en infektion.

Før De begynder at bruge Removab, vil lægen kontrollere Deres:

- Body Mass Index (BMI), som afhænger af Deres højde og vægt

- Karnofsky Index, et mål for Deres generelle velbefindende
For at bruge dette lægemiddel skal De have et BMI over 17 (efter drænage af ascites-væsken) og et Karnofsky Index over 60.

Infusionsrelaterede bivirkninger og mavesmerter er meget almindelige (se punkt 4). De vil få andre lægemidler til at reducere feber, smerter eller betændelse forårsaget af Removab (se punkt 3).

Børn og teenagere

Removab må ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Removab

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel. De må ikke bruge Removab, hvis De er gravid, medmindre det er strengt nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De oplever bivirkninger som svimmelhed eller kulderystelser under eller efter infusionen, må De først køre eller anvende værktøj eller maskiner, når disse bivirkninger forsvinder, .

3. Sådan skal De bruge Removab

De får Removab under overvågning af en læge, som har erfaring med behandling af kræft. Efter infusionen med Removab bliver De overvåget efter lægens skøn.

Før og under behandlingen får De måske anden medicin, som reducerer feber eller betændelse, som skyldes Removab.

Removab gives som 4 intraperitoneale infusioner med stigende doser (10, 20, 50 og 150 mikrogram) med mindst 2 infusionsfrie kalenderdage imellem infusionsdagene (for eksempel vil du få infusionen på dag 0, 3, 7, 10). Infusionen skal administreres med en konstant hastighed med en varighed på mindst 3 timer. Den samlede behandlingsperiode må ikke overskride 20 dage.

Der bliver placeret et kateter i Deres bughule (intraperitonealt) i hele behandlingsperioden indtil dagen for den sidste infusion.

Spørg lægen, hvis De har yderligere spørgsmål til brugen af dette produkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De hyppigste alvorlige bivirkninger ved Removab er infusionsrelaterede bivirkninger og bivirkninger i mave-tarm-systemet.

Infusionsrelaterede bivirkninger

Under og efter infusionen med Removab vil mere end 1 ud af 10 patienter (meget almindelig) sandsynligvis opleve infusionsrelaterede bivirkninger. De hyppigste infusionsrelaterede bivirkninger, der fortrinsvis er lette til moderate, er feber, kulderystelser, kvalme og opkastning.

Hvis disse symptomer opstår, skal De kontakte lægen så hurtigt som muligt. Deres læge vil måske overveje at nedsætte infusionshastigheden af Removab eller give behandling for at lindre disse symptomer.

4 ud af 100 patienter udvikler en kombination af symptomer, som omfatter meget hurtig puls, feber og stakåndethed. Disse symptomer opstår hovedsagligt inden for 24 timer efter infusionen med Removab og kan blive livstruende, men symptomerne kan behandles med et godt resultat.

Hvis disse symptomer opstår, skal De straks kontakte lægen, da disse bivirkninger kræver omgående undersøgelse og behandling.

Bivirkninger i mave-tarm-systemet

Mave-tarm-symptomer, såsom mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré optræder hos flere end 1 ud af 10 patienter (meget almindelig), men er fortrinsvis lette til moderate og reagerer godt på behandling.

Hvis disse symptomer opstår, skal De kontakte lægen så hurtigt som muligt. Deres læge vil måske overveje at nedsætte infusionshastigheden af Removab for at reducere disse symptomer.

Alvorlige bivirkninger

Meget almindelige alvorlige bivirkninger (disse kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Træthed

Almindelige alvorlige bivirkninger (disse kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Appetitløshed
- Væskemangel
- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- Nedsat indhold af calcium og natrium i blodet
- Meget hurtig puls
- Højt eller lavt blodtryk
- Mavesmerter med problemer med at komme af med afføringen eller blokering, forstoppelse
- Stakåndethed
- Ophobning af væske omkring lungerne, hvilket giver smerter i brystet og åndenød
- Betændelse i galdevejene
- Hudrødme, udslæt
- Meget hurtig puls, feber, stakåndethed, mathed eller svimmelhed
- Reaktionskompleks på grund af frigivelse af betændelsesmediatorer
- Forværring af den generelle helbredstilstand, almen utilpashed og svaghed
- Væskeophobning
- Overfølsomhed

Ikke almindelige alvorlige bivirkninger (disse kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- Knuder under huden på bagsiden af benene, som kan blive til sår og efterlade ar
- Betændelse og smerter eller brænden og stikken i området omkring kateteret
- Nedsat antal blodplader, problemer med blodets størkning
- Blødning i maven eller tarmen, som viser sig ved opkastning af blod eller rød eller sort afføring
- Hudreaktion, udslæt, alvorlige allergiske hudreaktioner (dermatitis)
- Krampeanfald
- Lungeproblemer inklusive blodprop i lungerne.
- Lavt iltindhold i blodet
- Alvorlige nyreproblemer
- Ekstravasation (utilsigtet lækage af administreret lægemiddel fra det intraperitoneale katetersystem til det omgivende væv)

Hvis disse symptomer opstår, skal De kontakte lægen så hurtigt som muligt. Nogle af disse bivirkninger kan kræve lægebehandling.

Andre bivirkninger

Almindelige bivirkninger (disse kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Smerter
- Nedsat eller øget antal hvide blodlegemer
- Nedsat indhold af kalium i blodet.
- Nedsat proteinniveau i blodet
- Øget bilirubin i blodet
- En følelse af, at alting kører rundt
- Fordøjelsesbesvær, maveproblemer, halsbrand, oppustethed, afgang af tarmluft i maven, mundtørhed
- Influenzalignende symptomer
- Svimmelhed eller hovedpine
- Brystsmerter
- Øget svedtendens
- Infektioner
- Protein i urinen
- Rygsmerter, smerter i muskler og led
- Føle sig angst og have søvnproblemer
- Kløende udslæt eller nældefeber
- Rødme af huden rundt om kateteret
- Rødme
- Hoste

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Den klargjorte infusionsvæske skal anvendes straks.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Removab indeholder:

Aktivt stof: catumaxomab (50 mikrogram i 0,5 ml svarende til 0,1 mg/ml).

- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Removab fås som et klart og farveløst koncentrat til infusionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte med en kanyle: Pakningsstørrelse med 1 stk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

De kan finde yderligere oplysninger om Removab på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende information er tiltænkt læger og sundhedspersonale.

For information om fortynding og administration af Removab, se punkt 6.6 i Produktresuméet, som findes i hver pakning med henholdsvis Removab 10 mikrogram og Removab 50 mikrogram.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG IV

BEGRUNDELSE FOR EN EKSTRA FORNYELSE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

- **Begrundelse for en ekstra fornyelse**

Baseret på data, der er blevet tilgængelige siden den første markedsføringstilladelse, anser Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) risk/benefit-forholdet for Removab for stadig at være positivt men mener, at sikkerhedsprofilen skal overvåges nøje af de følgende årsager:

- Usikkerhed om kendskabet til de sjældne, ufavorable virkninger, da sikkerhedsdatabasen stadig er meget begrænset på grund af det lille antal patienter, der er blevet behandlet med Removab.

Baseret på sikkerhedsprofilen af Removab, hvor der kræves indsendelse af årlige PSUR'er, konkluderede CHMP derfor, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende yderligere en ansøgning om fornyelse om 5 år.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret