

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Removab 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde spuit bevat 10 microgram catumaxomab\* in 0,1 ml oplossing, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

\*rat-muis-hybride IgG2 monokonaal antilichaam geproduceerd in een rat-muis-hybride-hybridoma-cel lijn

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Removab is geïndiceerd voor de intraperitoneale behandeling van maligne ascites bij volwassenen met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Removab moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

#### Dosering

Voorafgaand aan de intraperitoneale infusie wordt premedicatie met analgetica/antipyretica/niet-steroidale antiflogistica aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Het doseringsschema voor Removab bestaat uit de volgende vier intraperitoneale infusies:

1 <sup>e</sup> dosis	10 microgram op dag 0
2 <sup>e</sup> dosis	20 microgram op dag 3
3 <sup>e</sup> dosis	50 microgram op dag 7
4 <sup>e</sup> dosis	150 microgram op dag 10

Removab moet worden toegediend als intraperitoneale infusie met constante snelheid, met een infusietijd van minimaal drie uur. In klinische onderzoeken zijn infusietijden van 3 uur en 6 uur onderzocht. Voor de eerste van de vier doses kan een infusietijd van 6 uur worden overwogen, afhankelijk van de gezondheidstoestand van de patiënt.

Tussen de infusedagen moet een interval van minimaal twee infusievrije kalenderdagen in acht worden genomen. In geval van relevante bijwerkingen kan het interval tussen de infusedagen worden verlengd. De totale behandelperiode mag niet langer zijn dan 20 dagen.

#### *Monitoring*

Adequate monitoring van de patiënt na afloop van de infusie met Removab wordt aanbevolen. In het hoofdonderzoek werden de patiënten na elke infusie gedurende 24 uur geobserveerd.

### Bijzondere populaties

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een meer dan matig-ernstige leverfunctiestoornis, en/of bij wie minimaal 70% van de lever gemetastaseerd is, en/of met trombose/obstructie van de poortader. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met meer dan een lichte nierfunctiestoornis. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Removab bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

### Wijze van toediening

Removab mag alleen als **intraperitoneale infusie** worden toegediend.

Removab **mag niet** als intraperitoneale bolus of via een andere toedieningsweg worden toegediend.

Voor gegevens over het te gebruiken perfusiesysteem, zie rubriek 4.4.

#### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel*

Voor toediening wordt Removab-concentraat voor oplossing voor infusie verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De verdunde oplossing wordt daarna intraperitoneaal toegediend als infusie met constante snelheid, met behulp van een geschikt pompsysteem.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor muriene eiwitten (eiwitten van muizen en/of ratten).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Removab **mag niet** als bolus worden toegediend of via een andere dan de intraperitoneale weg.

#### Aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde symptomen

Omdat het vrijkomen van ontstekingsbevorderende en cytotoxische cytokinen wordt geïnitieerd door het binden van catumaxomab aan immunologische cellen en aan tumorcellen worden aan cytokine gerelateerde klinische symptomen als koorts, misselijkheid, braken en koude rillingen zeer vaak waargenomen tijdens en na toediening van Removab (zie rubriek 4.8). Dyspneu en hypo-/hypertensie worden vaak waargenomen. In de klinische onderzoeken bij patiënten met maligne ascites werd routinematig voorafgaand aan infusie met Removab intraveneus 1.000 mg paracetamol toegediend voor verlichting van de pijn en de pyrexie. Ondanks deze premedicatie ervoeren patiënten de hierboven beschreven bijwerkingen met een intensiteit tot aan maximaal graad 3, volgens de CTCAE-indeling versie 3.0 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) van het National Cancer Institute in de VS. Andere of aanvullende standaardpremedicatie met analgetica/antipyretica/niet-steroïdale antiflogistica wordt aanbevolen.

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dat door het werkingsmechanisme van catumaxomab vaak kan optreden, ontwikkelt zich over het algemeen binnen 24 uur na infusie met Removab, waarbij zich symptomen voordoen als koorts, tachycardie, tachypneu en leukocytose (zie rubriek 4.8). Om het risico te beperken is standaardtherapie of premedicatie, bv. analgetica/antipyretica/niet-steroïdale antiflogistica, geschikt.

### Buikpijn

Buikpijn werd frequent gemeld als bijwerking. Deze bijwerking van voorbijgaande aard wordt gedeeltelijk beschouwd als een gevolg van de intraperitoneale toedieningsweg.

### Performance status en BMI

Voorafgaand aan Removab-therapie is een solide performance status noodzakelijk, die wordt uitgedrukt als Body Mass Index (BMI) > 17 (te beoordelen na drainage van ascitesvocht) en Karnofsky-index > 60.

### Acute infecties

In aanwezigheid van factoren die het immuunsysteem beïnvloeden, met name acute infecties, wordt de toediening van Removab niet aanbevolen.

### Ascitesdrainage

Een goede medische behandeling van ascitesdrainage is een voorwaarde voor behandeling met Removab om een stabiele bloedsomloop en nierfunctie te garanderen. Dit moet op zijn minst een minimale ascitesdrainage omvatten totdat de spontane stroom ascites stopt of verlichting van symptomen optreedt, en indien van toepassing kan ook ondersteunende vervangingstherapie met kristalloïden en/of colloïden worden gegeven.

### Patiënten met hemodynamische insufficiëntie, oedeem of hypoproteïnemie

Bloedvolume, bloedeiwitten, bloeddruk, hartslag en nierfunctie dienen voorafgaand aan elke infusie met Removab te worden gemeten. **Aandoeningen als hypovolemie, hypoproteïnemie, hypotensie, circulatoire decompensatie en acute nierfunctiestoornis moeten voorafgaand aan elke infusie met Removab worden verholpen.**

### Leverfunctiestoornis of trombose/obstructie van de poortader

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een meer dan matig-ernstige leverfunctiestoornis, bij wie minimaal 70% van de lever gemetastaseerd is en/of met trombose/obstructie van de poortader. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's.

### Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met meer dan een lichte nierfunctiestoornis. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van catumaxomab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Removab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of catumaxomab/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Removab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van catumaxomab op de vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Removab heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aan patiënten die infusiegerelateerde symptomen ervaren, moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat de symptomen afnemen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van een geïntegreerde veiligheidsanalyse van 12 klinische onderzoeken. 728 patiënten kregen intraperitoneaal catumaxomab toegediend, 293 patiënten als infusie van 6 uur en 435 patiënten als infusie van 3 uur.

Het totale veiligheidsprofiel van Removab wordt gekenmerkt door symptomen die zijn gerelateerd aan het vrijkomen van cytokine en reacties van het maagdarmsstelsel.

Binnen 24 uur na een infuus met catumaxomab kunnen zich aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde reacties als SIRS, een mogelijk levensbedreigende combinatie van tachycardie, koort en/of dyspneu, ontwikkelen, wat onder symptomatische behandeling verdwijnt. Andere aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde reacties, zoals koorts, koude rillingen, misselijkheid en braken, worden zeer vaak gemeld met een intensiteit van graad 1 en 2 volgens de CTCAE-indeling versie 4.0 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) van het National Cancer Institute in de VS. Deze symptomen zijn een direct gevolg van het werkingsmechanisme van catumaxomab en zijn over het algemeen volledig omkeerbaar.

Reacties van het maagdarmsstelsel, zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree, komen zeer vaak voor, meestal met CTCAE graad 1 of 2, maar er zijn ook reacties met hogere graden waargenomen. Deze reageren op adequate symptomatische behandeling.

Het veiligheidsprofiel van catumaxomab bij gebruik van een infusietijd van 3 uur versus een van 6 uur is over het algemeen ongeveer gelijk wat betreft de aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen. Bij een toedieningstijd van 3 uur werd een verhoogde frequentie van bepaalde bijwerkingen gezien, waaronder koude rillingen en hypotensie (graad 1/2), diarree (alle graden) en vermoeidheid (graad 1/2).

##### Lijst bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 worden bijwerkingen weergegeven per orgaanklasse. De frequentiegroepen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met catumaxomab**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Infectie.
<i>Soms</i>	Erythema induratum*, apparatuurgerelateerde infectie*.
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Anemie*, lymfopenie, leukocytose, neutrofilie.
<i>Soms</i>	Trombocytopenie*, coagulopathie*.
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Cytokine release syndrome*, overgevoeligheid*.
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	Verminderde eetlust* / anorexie, dehydratie*, hypokaliëmie, hypoalbuminemie, hyponatriëmie*, hypocalciëmie*, hypoproteïnemie.
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	Angst, slapeloosheid.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Hoofdpijn, duizeligheid.
<i>Soms</i>	Convulsie*.

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Vertigo.
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Tachycardie*, met inbegrip van sinustachycardie.
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Hypotensie*, hypertensie*, blozen.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Dyspneu*, pleura-effusie*, hoesten.
<i>Soms</i>	Longembolie*, hypoxie*.
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Buikpijn*, misselijkheid*, braken*, diarree*.
<i>Vaak</i>	Obstipatie*, dyspepsie, opgezet buik, subileus*, flatulentie, maagstoornis, ileus*, gastro-oesofageale refluxziekte, droge mond.
<i>Soms</i>	Maagdarmbloeding*, darmobstructie*.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Cholangitis*, hyperbilirubinemie.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Huiduitslag*, erytheem*, hyperhidrose, pruritus.
<i>Soms</i>	Huidreactie*, allergische dermatitis*.
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Rugpijn, myalgie, artralgie.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Proteïnurie.
<i>Soms</i>	Acuut nierfalen*.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Pyrexie*, vermoeidheid*, koude rillingen*.
<i>Vaak</i>	Pijn, asthenie*, <u>systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS)*</u> , oedeem met inbegrip van perifere oedeem*, algemene verslechtering van de lichamelijke gezondheid*, pijn op de borst, griepachtige ziekte, malaise*, erytheem op de plaats van de katheter.
<i>Soms</i>	Extravasatie*, ontsteking op de toepassingsplaats*.

\* werden ook gemeld als ernstige bijwerkingen

Onderstreept: zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende definities van de CTCAE-criteria van het National Cancer Institute in de VS (versie 4.0) zijn van toepassing: CTCAE-graad 1 = licht, CTCAE graad 2 = matig-ernstig, CTCAE graad 3 = ernstig, CTCAE graad 4 = levensbedreigend

#### *Aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde symptomen met hogere intensiteit*

Bij 5,1% van de patiënten bereikte pyrexie een intensiteit van CTCAE-graad 3, dezelfde intensiteit werd bereikt met cytokine release syndroom (1,0%), koude rillingen (0,8%), misselijkheid (3,4%), braken (4,4%), dyspneu (1,6%) en hypo-/hypertensie (2,1% / 0,8%). Bij één patiënt (0,1%) werd dyspneu en bij 3 patiënten (0,4%) hypotensie van CTCAE-graad 4 gemeld. De symptomen van pijn en pyrexie kunnen worden verlicht of vermeden door premedicatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*

Bij 3,8% van de patiënten werden binnen 24 uur na infusie met catumaxomab symptomen van SIRS waargenomen. Bij 3 patiënten (0,4%) werd een intensiteit van CTCAE-graad 4 waargenomen. Door symptomatische behandeling verdwenen deze bijwerkingen weer.

#### *Buikpijn*

Bij 43,7% van de patiënten werd buikpijn als bijwerking gemeld, wat bij 8,2% van de patiënten graad 3 bereikte, maar de buikpijn verdween weer bij symptomatische behandeling.

### Leverenzymen

Een tijdelijke verhoging van leverenzymen werd vaak waargenomen na toediening van Removab. Over het algemeen waren de veranderingen in laboratoriumparameters niet klinisch relevant en keerden de waarden na afloop van de behandeling terug naar de uitgangswaarden. Uitsluitend in geval van klinisch relevante of persistente verhoging dient verdere diagnostiek of behandeling te worden overwogen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Patiënten die een hogere dan de aanbevolen dosis catumaxomab ontvingen, maakten ernstigere bijwerkingen door (graad 3).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC09

### Werkingsmechanisme

Catumaxomab is een trifunctioneel rat-muis-hybride monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen het epitheelceladhesiemolecuul (EpCAM) en het CD3-antigeen.

Het EpCAM-antigeen komt bij de meeste carcinomen overmatig tot expressie (tabel 2). CD3 is aanwezig op rijpe T-cellen als component van de T-celreceptor. Een derde functionele bindingsplaats in het Fc-gedeelte van catumaxomab maakt interactie mogelijk met antigeen-presenterende cellen (APC) via Fc $\gamma$ -receptoren.

Als gevolg van de bindingseigenschappen van catumaxomab komen tumorcellen, T-cellen en antigeen-presenterende cellen dicht bij elkaar. Daarbij wordt een gecombineerde immuunreactie tegen tumorcellen geïnduceerd waarbij verschillende werkingsmechanismen optreden zoals T-celactivering, ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en fagocytose. Dit resulteert in destructie van de tumorcel.

Tabel 2 EpCAM-expressie bij de meest relevante ascites-veroorzakende kankersoorten

Kankersoort	Literatuurgegevens		Retrospectieve gegevens uit onderzoek IP-CAT-AC-03
	Percentage tumoren met EpCAM-expressie	Percentage EpCAM-positieve effusies	Percentage EpCAM-positieve effusies
Ovarium	90-92	79-100	98
Maag	96	75-100	100
Colon	100	87-100	100
Pancreas	98	83-100	80
Borst	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

\*= lobulaire borstkanker

### Farmacodynamische effecten

De antitumoractiviteit van catumaxomab is zowel *in vitro* als *in vivo* aangetoond. Voor doelcellen met lage en hoge expressie van het EpCAM-antigeen werd, onafhankelijk van het primaire tumortype, het effectief door catumaxomab gemedieerd doden van tumorcellen *in vitro* waargenomen. De

antitumoractiviteit *in vivo* van catumaxomab werd bevestigd in een immunologisch gecompromiteerd muizenmodel van ovariumcarcinomen, waar de tumorontwikkeling werd vertraagd door een intraperitoneale behandeling met catumaxomab en mononucleaire cellen uit humaan perifere bloed.

### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van catumaxomab werd aangetoond in twee klinische fase III-onderzoeken. In deze klinische onderzoeken werden geen niet-blanke patiënten opgenomen.

#### IP-REM-AC-01

Een gerandomiseerd, open-label, klinisch fase II/III-hoofdonderzoek met twee groepen, bij 258 patiënten met symptomatische maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinomen waarvan in het gerandomiseerde deel van het onderzoek 170 patiënten waren gerandomiseerd voor behandeling met catumaxomab. In dit onderzoek werd paracentese plus catumaxomab vergeleken met alleen paracentese (controlegroep).

Catumaxomab werd toegepast bij patiënten voor wie geen standaardtherapie beschikbaar was of voor wie deze niet langer haalbaar was en die een Karnofsky *performance status* hadden van minimaal 60. Catumaxomab werd toegediend als vier intraperitoneale infusies met verhoogde doses van 10, 20, 50 en 150 microgram op respectievelijk dag 0, 3, 7 en 10 (zie rubriek 4.2). In het hoofdonderzoek IP-REM-AC-01 verbleef 98,1% van de patiënten gedurende gemiddeld 11 dagen in het ziekenhuis.

In dit onderzoek was het primaire eindpunt voor werkzaamheid punctievrije overleving, een gecombineerd eindpunt dat wordt gedefinieerd als de tijd tot aan de eerste noodzaak voor een therapeutische ascitespunctie of overlijden, welke van de twee het eerste optreedt. De resultaten voor punctievrije overleving en tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie voor wat betreft mediaan en risicoverhouding worden gepresenteerd in tabel 3. De berekeningen volgens Kaplan Meier voor tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie worden gepresenteerd in afbeelding 1.

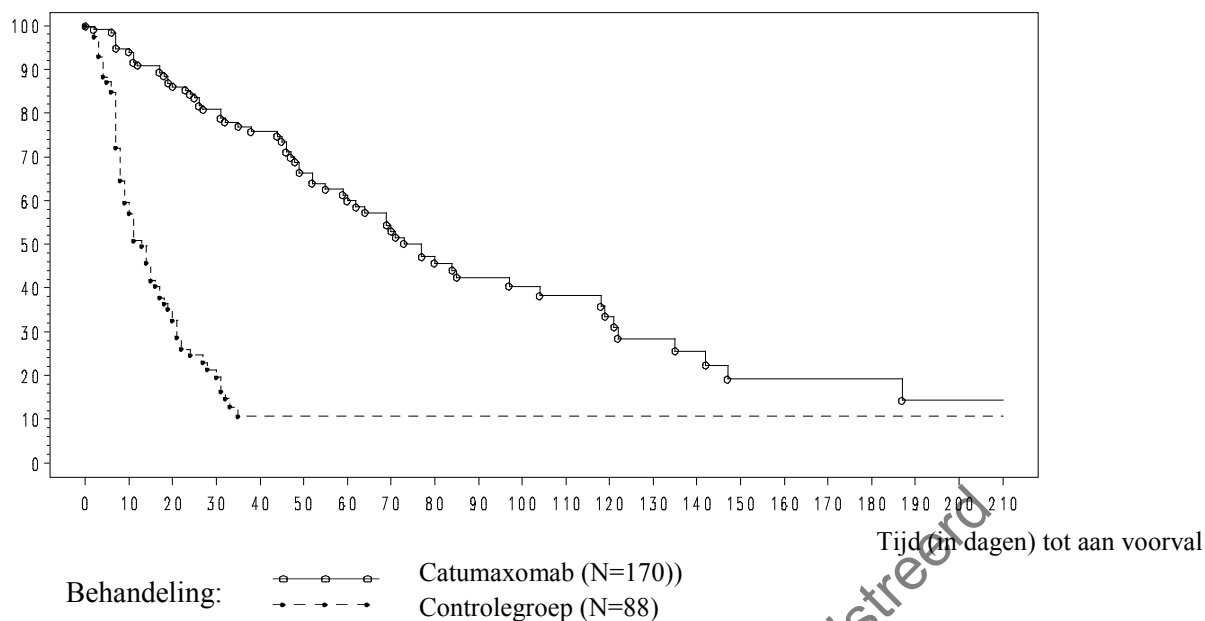
**Tabel 3 De resultaten voor werkzaamheid (punctievrije overleving en tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie) van onderzoek IP-REM-AC-01**

Variabele	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlegroep) (N=88)
<b>Punctievrije overleving</b>		
Mediane punctievrije overleving (in dagen)	44	11
95% BI voor mediaan (in dagen)	[31; 49]	[9; 16]
p-waarde (log-rank-test)	< 0,0001	
Risicoverhouding (HR)	0,310	
95% BI voor HR	[0,228; 0,423]	
<b>Tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie</b>		
Mediane tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie (in dagen)	77	13
95% BI voor mediaan (in dagen)	[62; 104]	[9; 17]
p-waarde (log-rank-test)	< 0,0001	
Risicoverhouding (HR)	0,169	
95% BI voor HR	[0,114; 0,251]	



**Afbeelding 1 De berekeningen volgens Kaplan Meier voor tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie van onderzoek IP-REM-AC-01**

Berekende kans op punctievrij zijn (in %)



N: aantal patiënten in de behandelgroep.

De werkzaamheid van de behandeling met paracentese en catumaxomab van patiënten met maligne ascites als gevolg van EpCam-positieve carcinomen was statistisch significant superieur aan die met alleen paracentese voor wat betreft de punctievrije overleving en tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie.

Na voltooiing van het onderzoek werden de patiënten gevolgd tot aan het einde van hun leven om de totale overleving te bepalen (tabel 4).

**Tabel 4 Totale overleving van onderzoek IP-REM-AC-01 in de fase na het onderzoek**

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlegroep) (N=88)
Risicoverhouding (HR)	0,798	
95% BI voor HR	[0,606; 1,051]	
Overlevingspercentage na 6 maanden	27,5%	17,1%
Overlevingspercentage na 1 jaar	11,4%	2,6%
Mediane totale overleving (dagen)	72	71
95% BI voor mediaan (dagen)	[61;98]	[54;89]
p-waarde (log-rank-test)	0,1064	

In totaal schakelden 45 van de 88 patiënten uit de controlegroep over, zodat zij actieve behandeling met catumaxomab kregen.

**IP-CAT-AC-03**

In dit bevestigende, gerandomiseerde, open-label fase IIIb-onderzoek met twee groepen, bij 219 patiënten met epitheelkanker met symptomatische maligne ascites waarvoor therapeutische ascitespunctie nodig was, werd behandeling met catumaxomab plus 25 mg predisolon als premedicatie onderzocht in vergelijking met alleen catumaxomab.

Catumaxomab werd toegediend als vier i.p. infusies met constante snelheid gedurende 3 uur, in doses van 10, 20, 50 en 150 microgram op respectievelijk dag 0, 3, 7 en 10, in beide groepen. De patiëntenpopulatie was vergelijkbaar met die van het hoofdonderzoek.

Om de invloed van prednisolon als premedicatie op de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen, werden het primaire eindpunt voor de veiligheid “samengestelde veiligheidsscore” en het coprimaire eindpunt voor de werkzaamheid “punctievrije overleving” onderzocht.

Met de samengestelde veiligheidsscore werden de frequentie en ernst beoordeeld van de belangrijkste bekende bijwerkingen: pyrexie, misselijkheid, braken en buikpijn, in beide behandelingsgroepen. Toediening van prednisolon als premedicatie leidde niet tot een afname van deze bijwerkingen.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, punctievrije overleving, was een samengesteld eindpunt dat was gedefinieerd als de tijd tot de eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie of de tijd tot overlijden, welke situatie zich het eerst voordeed (identiek aan het hoofdonderzoek).

**Tabel 5 Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid (punctievrije overleving en tijd tot eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie) van onderzoek IP-CAT-AC-03**

Variabele	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samengevoegde populatie (N=219)
<b>Punctievrije overleving</b>			
Mediane punctievrije overleving (dagen)	30	37	35
95% BI voor mediaan (dagen)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-waarde (log-ranktoets)	0,402		
Hazard ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,130		
95% BI voor HR	[0,845; 1,511]		
<b>Tijd tot eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie</b>			
Mediane tijd tot eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie (dagen)	78	102	97
95% BI voor mediaan (dagen)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-waarde (log-ranktoets)	0,599		
Hazard ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	0,901		
95% BI voor HR	[0,608; 1,335]		

Als secundair eindpunt voor de werkzaamheid werd de totale overleving beoordeeld (tabel 6).

**Tabel 6 Totale overleving in onderzoek IP-CAT-AC-03 in de postonderzoeksfase**

	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samengevoegde populatie (N=219)
Mediane totale overleving (dagen)	124	86	103
95% BI voor mediaan (dagen)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-waarde (log-ranktoets)	0,186		
Hazard ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,221		
95% BI voor HR	[0,907; 1,645]		

### Immunogeniciteit

De inductie van humane anti-muriene (rat en/of muis) antilichamen (HAMA's/HARA's) is een intrinsiek effect van muriene monoklonale antilichamen. De huidige gegevens over catumaxomab die afkomstig zijn van het hoofdonderzoek tonen aan dat slechts 5,6% van de patiënten (7/124 patiënten) voor de 4<sup>e</sup> infusie HAMA-positief waren. Een maand na de laatste infusie met catumaxomab waren bij 94% van de patiënten HAMA's aanwezig. Er werden geen overgevoelighedsreacties waargenomen. Patiënten die 8 dagen na behandeling met catumaxomab HAMA's hadden ontwikkeld, vertoonden betere klinische resultaten, zoals werd gemeten door punctievrije overleving, tijd tot aan de volgende punctie en totale overleving, vergeleken met HAMA-negatieve patiënten.

In een haalbaarheidsonderzoek, waarin een tweede i.p. infusiecyclus werd beoordeeld die bestond uit 10, 20, 50 en 150 microgram catumaxomab bij 8 patiënten met maligne ascites als gevolg van carcinoom (IP-CAT-AC-04), was ADA bij screening detecteerbaar in alle beschikbare ascites- en plasmamonsters. De patiënten bleven tijdens de behandelingsfase en de follow-up ADA-positief. Ondanks de vooraf bestaande ADA-waarden kregen alle patiënten alle 4 de catumaxomab-infusies. De mediane punctievrije overlevingstijd was 47,5 dagen, de mediane tijd tot eerste therapeutische punctie 60,0 dagen en de mediane totale overleving 406,5 dagen. Alle patiënten hadden symptomen die verband hielden met het werkingsmechanisme van catumaxomab met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar van aard met die van de eerste i.p. behandelcyclus. Er werden geen overgevoeligheidsreacties waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van catumaxomab tijdens en na vier intraperitoneale infusies van 10, 20, 50 en 150 microgram catumaxomab werd onderzocht bij 13 patiënten met symptomatische maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinoma.

De variabiliteit tussen de patiënten was hoog. De geometrische gemiddelde  $C_{max}$ -plasmawaarde was ongeveer 0,5 ng/ml (bereik 0 tot 2,3) en de geometrische gemiddelde AUC-plasmawaarde was ongeveer 1,7 dag\*ng/ml (bereik < LLOQ (lower limit of quantification) tot 13,5). De geometrisch gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) was ongeveer 2,5 dagen (bereik 0,7 tot 17).

Catumaxomab was detecteerbaar in het ascitesvocht en in plasma. De concentraties namen toe met het aantal infusies en de doses die bij de meeste patiënten werden gebruikt. De plasmawaarden hadden na elke dosis na het bereiken van een maximum de neiging weer te dalen.

### Speciale populaties

Hiernaar is geen onderzoek verricht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van catumaxomab in diermodellen resulteerde niet in aanwijzingen voor afwijkende of geneesmiddelgerelateerde acute toxiciteit of aanwijzingen voor plaatselijke intolerantie op de injectie-/infusieplaats. Deze bevindingen zijn echter van beperkte waarde als gevolg van de hoge soortspecificiteit van catumaxomab.

Er is geen onderzoek verricht naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat  
Citroenzuurmonohydraat  
Polysorbaat 80  
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### *Na verdunning*

De bereide oplossing voor infusie is bij 2 tot 8°C gedurende 48 uur en bij een temperatuur lager dan 25°C gedurende 24 uur fysisch en chemisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur en de opslagvoorwaarden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaar temperatuur van 2 tot 8°C, tenzij verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,1 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit (type I glas, gesiliconiseerd) met plunjerstop (bromobutyl rubber) en luer-lock-systeem (gesiliconiseerd polypropyleen en polycarbonaat) met dop (styreenbutadieenrubber) met een canule; verpakkingsgrootte van 1.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

### Benodigde materialen en apparatuur

De volgende bestanddelen moeten worden gebruikt voor verdunning en toediening van Removab omdat Removab uitsluitend compatibel is met:

- 50 ml polypropyleen spuiten
- polyethyleen perfusieslangen met een binnendiameter van 1 mm en een lengte van 150 cm
- infusiekleppen/Y-connectoren van polycarbonaat
- katheters van polyurethaan met of zonder siliconencoating

Daarnaast is het volgende nodig:

- natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%)
- Precision perfusiepomp

### Instructies voor verdunning voorafgaand aan toediening

Removab mag alleen met behulp van de juiste aseptische technieken door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid. De buitenkant van de voorgevulde spuit is niet steriel.

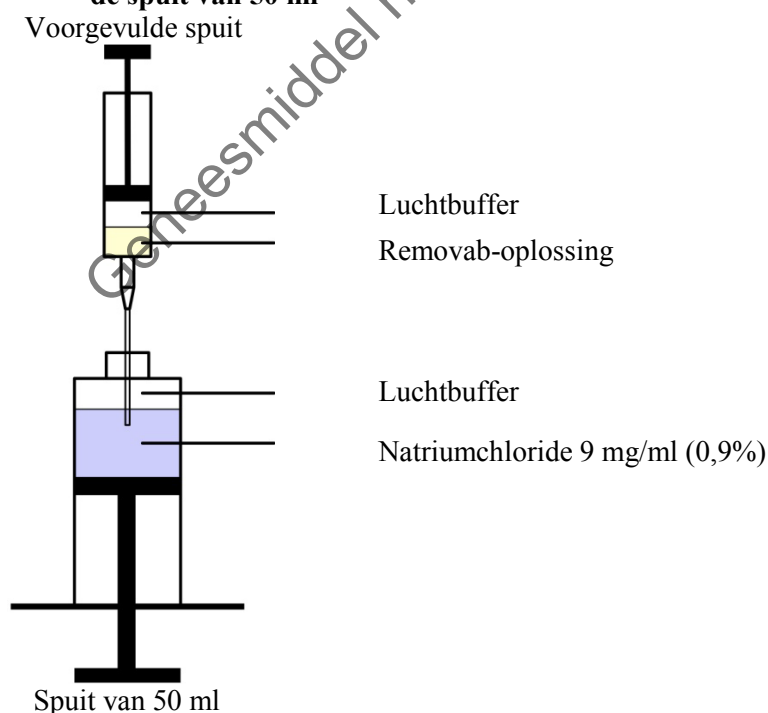
- Op basis van de dosis moet de juiste hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in een spuit van 50 ml worden getrokken (tabel 7).
- Een extra luchtbuffer van minimaal 3 ml moet aan de spuit van 50 ml worden toegevoegd.
- Het dopje van de voorgevulde Removab-spuit moet worden verwijderd, waarbij de punt van de spuit naar boven wijst.
- De bijgesloten canule wordt aan de voorgevulde Removab-spuit bevestigd. Voor elke spuit wordt een nieuwe canule gebruikt.
- De voorgevulde injectiespuitcanule moet door de opening van de spuit van 50 ml worden gestoken zodat de canule wordt ondergedompeld in de natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) (afbeelding 2).
- De totale inhoud van de spuit (Removab-concentraat plus luchtbuffer) moet uit de voorgevulde spuit rechtstreeks in de natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) worden geïnjecteerd.

- De plunjerstaaf MAG NIET terug worden getrokken om de voorgevulde spuit door te spoelen, om besmetting te vermijden en om er zeker van te zijn dat het juiste volume wordt geleverd.
- De spuit van 50 ml moet met een dop worden afgesloten en voorzichtig worden geschud om de oplossing te mengen. Eventuele luchtbelletje(s) moeten uit de spuit van 50 ml worden verwijderd.
- De afneembare sticker, die zich aan de binnenkant van de kartonnen Removab-doo's bevindt, met daarop de tekst "Verdund Removab. Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik", moet worden bevestigd aan de 50 ml spuit die de verdunde Removab-oplossing voor intraperitoneale infusie bevat. Dit is een voorzorgsmaatregel om te garanderen dat de infusie van Removab alleen via de intraperitoneale toedieningsweg plaatsvindt.
- De spuit van 50 ml moet in de infuuspomp worden gestoken.

**Tabel 7 Bereiding van de Removab-oplossing voor intraperitoneale infusie**

Infusienummer/ dosis	Aantal voorgevulde spuit(en) met Removab		Totale volume Removab concentraat voor oplossing voor infusie	Natrium- chloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	Definitieve volume voor toediening
	10 microgram voorgevulde spuit	50 microgram voorgevulde spuit			
1 <sup>e</sup> infusie 10 microgram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 <sup>e</sup> infusie 20 microgram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 <sup>e</sup> infusie 50 microgram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 <sup>e</sup> infusie 150 microgram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**Afbeelding 2: Afbeelding van het overbrengen van Removab van de voorgevulde spuit naar de spuit van 50 ml**



#### Wijze van toediening

De katheter voor intraperitoneale toediening moet onder doorlichting worden geplaatst door een arts die ervaring heeft met intraperitoneale toedieningsprocedures. De katheter wordt gebruikt voor

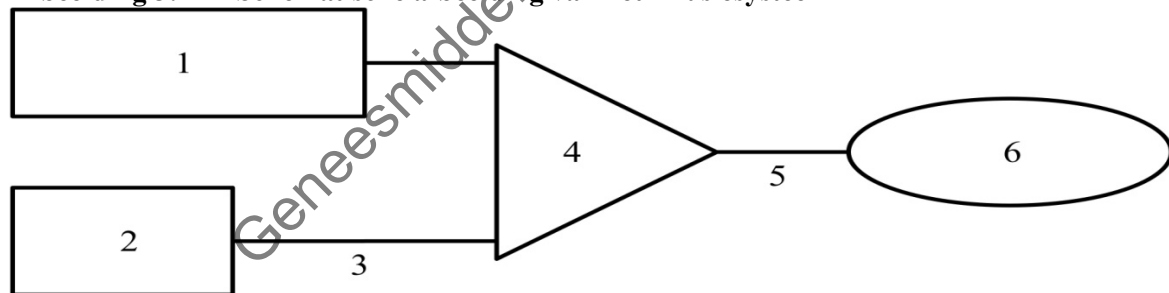
ascitesdrainage en voor infusie van verdunde Removab en natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%). Het verdient aanbeveling dat de katheter tijdens de gehele behandelperiode in de buikholte blijft. Deze kan op de dag na de laatste infusie worden verwijderd.

Voorafgaand aan elke toediening van Removab moet het ascitesvocht worden gedraineerd totdat de spontane vloed stopt of verlichting van symptomen optreedt (zie rubriek 4.4). Daarna wordt voorafgaand aan elke toediening van Removab 500 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) geïnfundeed om de verdeling van de antilichamen in de buikholte te bevorderen.

Removab moet via een continu infuuspompsysteem intraperitoneaal worden toegediend met een infusietijd van minimaal 3 uur, zoals hieronder wordt beschreven:

- De spuit van 50 ml met de verdunde Removab-oplossing voor infusie is in de precisiepomp geïnstalleerd.
- De aangesloten perfusieslangapparatuur van de precisiepomp is vooraf gevuld met de verdunde Removab oplossing voor infusie. Hiervoor moet een perfusieslang met een binnendiameter van 1 mm en een lengte van 150 cm worden gebruikt.
- De perfusieslang moet op de Y-connector worden aangesloten.
- Parallel aan elke toediening van Removab wordt via een infusieklep/Y-connector in de perfusielijn van de katheter 250 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) geïnfundeed.
- De pompsnelheid wordt op basis van het toe te dienen volume en de geplande infusietijd aangepast.
- Wanneer de spuit van 50 ml met de verdunde Removab-oplossing voor infusie leeg is, wordt hij vervangen door een spuit van 50 ml met 20 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) tot aan het einde van de geplande infusietijd, om het dode volume (ongeveer 2 ml) onder ongewijzigde condities uit de perfusielijn te spoelen. De overgebleven natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) kan worden weggegooid.
- De katheter moet tot aan de volgende infusie gesloten worden gehouden.
- Op de dag na de laatste infusie wordt een drainage van ascites verricht totdat de spontane vloed is gestopt. Daarna mag de katheter worden verwijderd.

**Afbeelding 3: Schematische afbeelding van het infusiesysteem**



- 1 250 ml Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Removab-oplossing voor i.p.-infusie**
- 3 Perfusieslang (1 mm binnendiameter, 150 cm lengte)**
- 4 Infusieklep**
- 5 Perfusielijn**
- 6 Katheter**

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/512/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2009

Datum van laatste verlenging: 18 december 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Removab 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde spuit bevat 50 microgram catumaxomab\* in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

\*rat-muis-hybride IgG2 monokonaal antilichaam geproduceerd in een rat-muis-hybride-hybridoma-cel lijn

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Removab is geïndiceerd voor de intraperitoneale behandeling van maligne ascites bij volwassenen met EpCAM-positieve carcinomen voor wie standaardtherapie niet beschikbaar of niet langer haalbaar is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Removab moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

#### Dosering

Voorafgaand aan de intraperitoneale infusie wordt premedicatie met analgetica/antipyretica/niet-steroidale antiflogistica aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Het doseringsschema voor Removab bestaat uit de volgende vier intraperitoneale infusies:

1 <sup>e</sup> dosis	10 microgram op dag 0
2 <sup>e</sup> dosis	20 microgram op dag 3
3 <sup>e</sup> dosis	50 microgram op dag 7
4 <sup>e</sup> dosis	150 microgram op dag 10

Removab moet worden toegediend als intraperitoneale infusie met constante snelheid, met een infusietijd van minimaal drie uur. In klinische onderzoeken zijn infusietijden van 3 uur en 6 uur onderzocht. Voor de eerste van de vier doses kan een infusietijd van 6 uur worden overwogen, afhankelijk van de gezondheidstoestand van de patiënt.

Tussen de infusedagen moet een interval van minimaal twee infusievrije kalenderdagen in acht worden genomen. In geval van relevante bijwerkingen kan het interval tussen de infusedagen worden verlengd. De totale behandelperiode mag niet langer zijn dan 20 dagen.

#### *Monitoring*

Adequate monitoring van de patiënt na afloop van de infusie met Removab wordt aanbevolen. In het hoofdonderzoek werden de patiënten na elke infusie gedurende 24 uur geobserveerd.



### Bijzondere populaties

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een meer dan matig-ernstige leverfunctiestoornis, en/of bij wie minimaal 70% van de lever gemetastaseerd is, en/of met trombose/obstructie van de poortader. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met meer dan een lichte nierfunctiestoornis. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Removab bij pediatrische patiënten voor de goedgekeurde indicatie.

### Wijze van toediening

Removab mag alleen als **intraperitoneale infusie** worden toegediend.

Removab **mag niet** als intraperitoneale bolus of via een andere toedieningsweg worden toegediend.

Voor gegevens over het te gebruiken perfusiesysteem, zie rubriek 4.4.

#### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel*

Voor toediening wordt Removab-concentraat voor oplossing voor infusie verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De verdunde oplossing wordt daarna intraperitoneaal toegediend als infusie met constante snelheid, met behulp van een geschikt pompsysteem.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor muriene eiwitten (eiwitten van muizen en/of ratten).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Removab **mag niet** als bolus worden toegediend of via een andere dan de intraperitoneale weg.

#### Aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde symptomen

Omdat het vrijkomen van ontstekingsbevorderende en cytotoxische cytokinen wordt geïnitieerd door het binden van catumaxomab aan immunologische cellen en aan tumorcellen worden aan cytokine gerelateerde klinische symptomen als koorts, misselijkheid, braken en koude rillingen zeer vaak waargenomen tijdens en na toediening van Removab (zie rubriek 4.8). Dyspneu en hypo-/hypertensie worden vaak waargenomen. In de klinische onderzoeken bij patiënten met maligne ascites werd routinematig voorafgaand aan infusie met Removab intraveneus 1.000 mg paracetamol toegediend voor verlichting van de pijn en de pyrexie. Ondanks deze premedicatie ervoeren patiënten de hierboven beschreven bijwerkingen met een intensiteit tot aan maximaal graad 3, volgens de CTCAE-indeling versie 3.0 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) van het National Cancer Institute in de VS. Andere of aanvullende standaardpremedicatie met analgetica/antipyretica/niet-steroïdale antiflogistica wordt aanbevolen.

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dat door het werkingsmechanisme van catumaxomab vaak kan optreden, ontwikkelt zich over het algemeen binnen 24 uur na infusie met Removab, waarbij zich symptomen voordoen als koorts, tachycardie, tachypneu en leukocytose (zie rubriek 4.8). Om het risico te beperken is standaardtherapie of premedicatie, bv. analgetica/antipyretica/niet-steroïdale antiflogistica, geschikt.

### Buikpijn

Buikpijn werd frequent gemeld als bijwerking. Deze bijwerking van voorbijgaande aard wordt gedeeltelijk beschouwd als een gevolg van de intraperitoneale toedieningsweg.

### Performance status en BMI

Voorafgaand aan Removab-therapie is een solide performance status noodzakelijk, die wordt uitgedrukt als Body Mass Index (BMI) > 17 (te beoordelen na drainage van ascitesvocht) en Karnofsky-index > 60.

### Acute infecties

In aanwezigheid van factoren die het immuunsysteem beïnvloeden, met name acute infecties, wordt de toediening van Removab niet aanbevolen.

### Ascitesdrainage

Een goede medische behandeling van ascitesdrainage is een voorwaarde voor behandeling met Removab om een stabiele bloedsomloop en nierfunctie te garanderen. Dit moet op zijn minst een minimale ascitesdrainage omvatten totdat de spontane stroom ascites stopt of verlichting van symptomen optreedt, en indien van toepassing kan ook ondersteunende vervangingstherapie met kristalloïden en/of colloïden worden gegeven.

### Patiënten met hemodynamische insufficiëntie, oedeem of hypoproteïnemie

Bloedvolume, bloedewitten, bloeddruk, hartslag en nierfunctie dienen voorafgaand aan elke infusie met Removab te worden gemeten. **Aandoeningen als hypovolemie, hypoproteïnemie, hypotensie, circulatoire decompensatie en acute nierfunctiestoornis moeten voorafgaand aan elke infusie met Removab worden verholpen.**

### Leverfunctiestoornis of trombose/obstructie van de poortader

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een meer dan matig-ernstige leverfunctiestoornis, bij wie minimaal 70% van de lever gemetastaseerd is en/of met trombose/obstructie van de poortader. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's.

### Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met meer dan een lichte nierfunctiestoornis. Behandeling van deze patiënten met Removab mag alleen worden overwogen na een grondige evaluatie van de baten/risico's.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van catumaxomab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Removab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of catumaxomab/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Removab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van catumaxomab op de vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Removab heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aan patiënten die infusiegerelateerde symptomen ervaren, moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen totdat de symptomen afnemen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn afkomstig van een geïntegreerde veiligheidsanalyse van 12 klinische onderzoeken. 728 patiënten kregen intraperitoneaal catumaxomab toegediend, 293 patiënten als infusie van 6 uur en 435 patiënten als infusie van 3 uur.

Het totale veiligheidsprofiel van Removab wordt gekenmerkt door symptomen die zijn gerelateerd aan het vrijkomen van cytokine en reacties van het maag-darmstelsel.

Binnen 24 uur na een infuus met catumaxomab kunnen zich aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde reacties als SIRS, een mogelijk levensbedreigende combinatie van tachycardie, koort en/of dyspneu, ontwikkelen, wat onder symptomatische behandeling verdwijnt. Andere aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde reacties, zoals koorts, koude rillingen, misselijkheid en braken, worden zeer vaak gemeld met een intensiteit van graad 1 en 2 volgens de CTCAE-indeling versie 4.0 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) van het National Cancer Institute in de VS. Deze symptomen zijn een direct gevolg van het werkingsmechanisme van catumaxomab en zijn over het algemeen volledig omkeerbaar.

Reacties van het maag-darmstelsel, zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree, komen zeer vaak voor, meestal met CTCAE graad 1 of 2, maar er zijn ook reacties met hogere graden waargenomen. Deze reageren op adequate symptomatische behandeling.

Het veiligheidsprofiel van catumaxomab bij gebruik van een infusietijd van 3 uur versus een van 6 uur is over het algemeen ongeveer gelijk wat betreft de aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen. Bij een toedieningstijd van 3 uur werd een verhoogde frequentie van bepaalde bijwerkingen gezien, waaronder koude rillingen en hypotensie (graad 1/2), diarree (alle graden) en vermoeidheid (graad 1/2).

##### Lijst bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 worden bijwerkingen weergegeven per orgaanklasse. De frequentiegroepen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met catumaxomab**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Infectie.
<i>Soms</i>	Erythema induratum*, apparatuurgerelateerde infectie*.
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Anemie*, lymfopenie, leukocytose, neutrofilie.
<i>Soms</i>	Trombocytopenie*, coagulopathie*.
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Cytokine release syndrome*, overgevoeligheid*.
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	Verminderde eetlust* / anorexie, dehydratie*, hypokaliëmie, hypoalbuminemie, hyponatriëmie*, hypocalciëmie*, hypoproteïnemie.
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak</i>	Angst, slapeloosheid.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Hoofdpijn, duizeligheid.
<i>Soms</i>	Convulsie*.

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Vertigo.
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Tachycardie*, met inbegrip van sinustachycardie.
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Hypotensie*, hypertensie*, blozen.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Dyspneu*, pleura-effusie*, hoesten.
<i>Soms</i>	Longembolie*, hypoxie*.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Buikpijn*, misselijkheid*, braken*, diarree*.
<i>Vaak</i>	Obstipatie*, dyspepsie, opgezetten buik, subileus*, flatulentie, maagstoornis, ileus*, gastro-oesofageale refluxziekte, droge mond.
<i>Soms</i>	Maagdarmbloeding*, darmobstructie*.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Cholangitis*, hyperbilirubinemie.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Huiduitslag*, erytheem*, hyperhidrose, pruritus.
<i>Soms</i>	Huidreactie*, allergische dermatitis*.
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Rugpijn, myalgie, artralgie.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
<i>Vaak</i>	Proteïnurie.
<i>Soms</i>	Acuut nierfalen*.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak</i>	Pyrexie*, vermoeidheid*, koude rillingen*.
<i>Vaak</i>	Pijn, asthenie*, systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS)*, oedeem met inbegrip van perifere oedeem*, algemene verslechtering van de lichamelijke gezondheid*, pijn op de borst, griepachtige ziekte, malaise*, erytheem op de plaats van de katheter.
<i>Soms</i>	Extravasatie*, ontsteking op de toepassingsplaats*.

\* werden ook gemeld als ernstige bijwerkingen

Onderstreept: zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende definities van de CTCAE-criteria van het National Cancer Institute in de VS (versie 4.0) zijn van toepassing: CTCAE-graad 1 = licht, CTCAE graad 2 = matig-ernstig, CTCAE graad 3 = ernstig, CTCAE graad 4 = levensbedreigend

#### *Aan het vrijkomen van cytokine gerelateerde symptomen met hogere intensiteit*

Bij 5,1% van de patiënten bereikte pyrexie een intensiteit van CTCAE-graad 3, dezelfde intensiteit werd bereikt met cytokine release syndroom (1,0%), koude rillingen (0,8%), misselijkheid (3,4%), braken (4,4%), dyspneu (1,6%) en hypo-/hypertensie (2,1% / 0,8%). Bij één patiënt (0,1%) werd dyspneu en bij 3 patiënten (0,4%) hypotensie van CTCAE-graad 4 gemeld. De symptomen van pijn en pyrexie kunnen worden verlicht of vermeden door premedicatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*

Bij 3,8% van de patiënten werden binnen 24 uur na infusie met catumaxomab symptomen van SIRS waargenomen. Bij 3 patiënten (0,4%) werd een intensiteit van CTCAE-graad 4 waargenomen. Door symptomatische behandeling verdwenen deze bijwerkingen weer.

#### *Buikpijn*

Bij 43,7% van de patiënten werd buikpijn als bijwerking gemeld, wat bij 8,2% van de patiënten graad 3 bereikte, maar de buikpijn verdween weer bij symptomatische behandeling.

### Leverenzymen

Een tijdelijke verhoging van leverenzymen werd vaak waargenomen na toediening van Removab. Over het algemeen waren de veranderingen in laboratoriumparameters niet klinisch relevant en keerden de waarden na afloop van de behandeling terug naar de uitgangswaarden. Uitsluitend in geval van klinisch relevante of persistente verhoging dient verdere diagnostiek of behandeling te worden overwogen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Patiënten die een hogere dan de aanbevolen dosis catumaxomab ontvingen, maakten ernstigere bijwerkingen door (graad 3).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC09

### Werkingsmechanisme

Catumaxomab is een trifunctioneel rat-muis-hybride monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen het epitheelceladhesiemolecuul (EpCAM) en het CD3-antigeen.

Het EpCAM-antigeen komt bij de meeste carcinomen overmatig tot expressie (tabel 2). CD3 is aanwezig op rijpe T-cellen als component van de T-celreceptor. Een derde functionele bindingsplaats in het Fc-gedeelte van catumaxomab maakt interactie mogelijk met antigeen-presenterende cellen (APC) via Fc $\gamma$ -receptoren.

Als gevolg van de bindingseigenschappen van catumaxomab komen tumorcellen, T-cellen en antigeen-presenterende cellen dicht bij elkaar. Daarbij wordt een gecombineerde immuunreactie tegen tumorcellen geïnduceerd waarbij verschillende werkingsmechanismen optreden zoals T-celactivering, ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en fagocytose. Dit resulteert in destructie van de tumorcel.

Tabel 2 EpCAM-expressie bij de meest relevante ascites-veroorzakende kankersoorten

Kankersoort	Literatuurgegevens		Retrospectieve gegevens uit onderzoek IP-CAT-AC-03
	Percentage tumoren met EpCAM-expressie	Percentage EpCAM-positieve effusies	Percentage EpCAM-positieve effusies
Ovarium	90-92	79-100	98
Maag	96	75-100	100
Colon	100	87-100	100
Pancreas	98	83-100	80
Borst	45*-81	71-100	86
Endometrium	94	100	100

\*= lobulaire borstkanker

### Farmacodynamische effecten

De antitumoractiviteit van catumaxomab is zowel *in vitro* als *in vivo* aangetoond. Voor doelcellen met lage en hoge expressie van het EpCAM-antigeen werd, onafhankelijk van het primaire tumortype, het effectief door catumaxomab gemedieerd doden van tumorcellen *in vitro* waargenomen. De

antitumoractiviteit *in vivo* van catumaxomab werd bevestigd in een immunologisch gecompromiteerd muizenmodel van ovariumcarcinomen, waar de tumorontwikkeling werd vertraagd door een intraperitoneale behandeling met catumaxomab en mononucleaire cellen uit humaan perifeer bloed.

### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van catumaxomab werd aangetoond in twee klinische fase III-onderzoeken. In deze klinische onderzoeken werden geen niet-blanke patiënten opgenomen.

#### IP-REM-AC-01

Een gerandomiseerd, open-label, klinisch fase II/III-hoofdonderzoek met twee groepen, bij 258 patiënten met symptomatische maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinomen waarvan in het gerandomiseerde deel van het onderzoek 170 patiënten waren gerandomiseerd voor behandeling met catumaxomab. In dit onderzoek werd paracentese plus catumaxomab vergeleken met alleen paracentese (controlegroep).

Catumaxomab werd toegepast bij patiënten voor wie geen standaardtherapie beschikbaar was of voor wie deze niet langer haalbaar was en die een Karnofsky *performance status* hadden van minimaal 60. Catumaxomab werd toegediend als vier intraperitoneale infusies met verhoogde doses van 10, 20, 50 en 150 microgram op respectievelijk dag 0, 3, 7 en 10 (zie rubriek 4.2). In het hoofdonderzoek IP-REM-AC-01 verbleef 98,1% van de patiënten gedurende gemiddeld 11 dagen in het ziekenhuis.

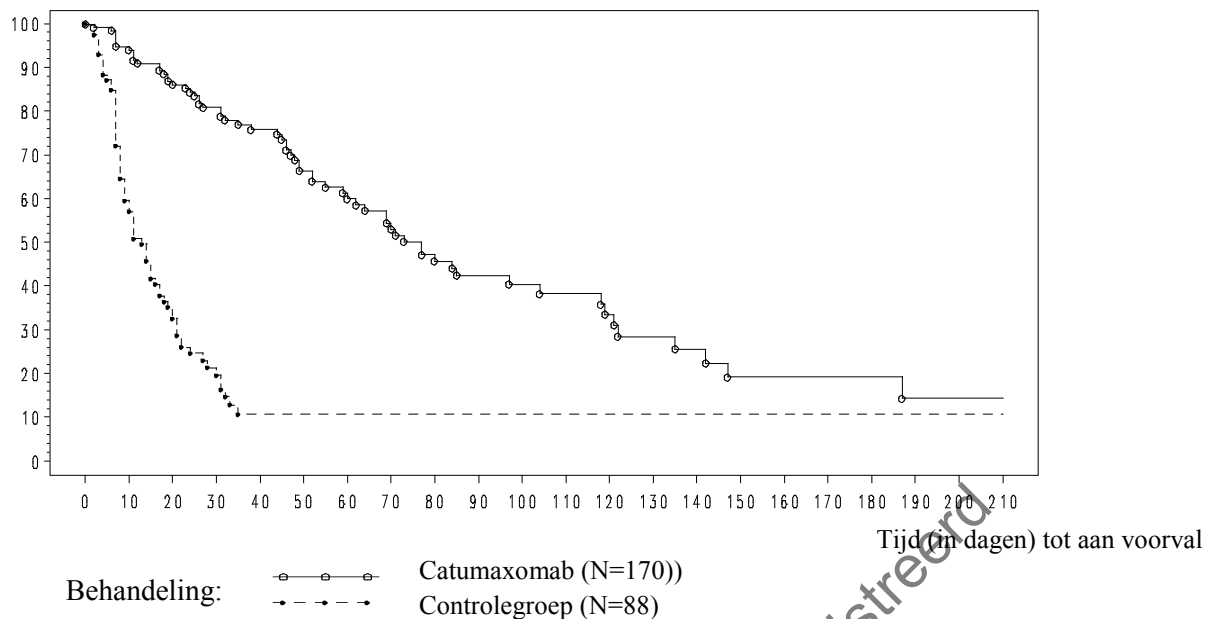
In dit onderzoek was het primaire eindpunt voor werkzaamheid punctievrije overleving, een gecombineerd eindpunt dat wordt gedefinieerd als de tijd tot aan de eerste noodzaak voor een therapeutische ascitespunctie of overlijden, welke van de twee het eerste optreedt. De resultaten voor punctievrije overleving en tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie voor wat betreft mediaan en risicoverhouding worden gepresenteerd in tabel 3. De berekeningen volgens Kaplan Meier voor tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie worden gepresenteerd in afbeelding 1.

**Tabel 3 De resultaten voor werkzaamheid (punctievrije overleving en tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie) van onderzoek IP-REM-AC-01**

Variabele	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlegroep) (N=88)
<b>Punctievrije overleving</b>		
Mediane punctievrije overleving (in dagen)	44	11
95% BI voor mediaan (in dagen)	[31; 49]	[9; 16]
p-waarde (log-rank-test)	< 0,0001	
Risicoverhouding (HR)	0,310	
95% BI voor HR	[0,228; 0,423]	
<b>Tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie</b>		
Mediane tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie (in dagen)	77	13
95% BI voor mediaan (in dagen)	[62; 104]	[9; 17]
p-waarde (log-rank-test)	< 0,0001	
Risicoverhouding (HR)	0,169	
95% BI voor HR	[0,114; 0,251]	

**Afbeelding 1 De berekeningen volgens Kaplan Meier voor tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie van onderzoek IP-REM-AC-01**

Berekende kans op punctievrij zijn (in %)



N: aantal patiënten in de behandelgroep.

De werkzaamheid van de behandeling met paracentese en catumaxomab van patiënten met maligne ascites als gevolg van EpCam-positieve carcinomen was statistisch significant superieur aan die met alleen paracentese voor wat betreft de punctievrije overleving en tijd tot aan eerste noodzaak voor therapeutische ascitespunctie.

Na voltooiing van het onderzoek werden de patiënten gevolgd tot aan het einde van hun leven om de totale overleving te bepalen (tabel 4).

**Tabel 4 Totale overleving van onderzoek IP-REM-AC-01 in de fase na het onderzoek**

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlegroep) (N=88)
Risicoverhouding (HR)	0,798	
95% BI voor HR	[0,606; 1,051]	
Overlevingspercentage na 6 maanden	27,5%	17,1%
Overlevingspercentage na 1 jaar	11,4%	2,6%
Mediane totale overleving (dagen)	72	71
95% BI voor mediaan (dagen)	[61;98]	[54;89]
p-waarde (log-rank-test)	0,1064	

In totaal schakelden 45 van de 88 patiënten uit de controlegroep over, zodat zij actieve behandeling met catumaxomab kregen.

**IP-CAT-AC-03**

In dit bevestigende, gerandomiseerde, open-label fase IIIb-onderzoek met twee groepen, bij 219 patiënten met epitheelkanker met symptomatische maligne ascites waarvoor therapeutische ascitespunctie nodig was, werd behandeling met catumaxomab plus 25 mg predisolon als premedicatie onderzocht in vergelijking met alleen catumaxomab.

Catumaxomab werd toegediend als vier i.p. infusies met constante snelheid gedurende 3 uur, in doses van 10, 20, 50 en 150 microgram op respectievelijk dag 0, 3, 7 en 10, in beide groepen. De patiëntenpopulatie was vergelijkbaar met die van het hoofdonderzoek.

Om de invloed van prednisolon als premedicatie op de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen, werden het primaire eindpunt voor de veiligheid “samengestelde veiligheidsscore” en het coprimaire eindpunt voor de werkzaamheid “punctievrije overleving” onderzocht.

Met de samengestelde veiligheidsscore werden de frequentie en ernst beoordeeld van de belangrijkste bekende bijwerkingen: pyrexie, misselijkheid, braken en buikpijn, in beide behandelingsgroepen. Toediening van prednisolon als premedicatie leidde niet tot een afname van deze bijwerkingen.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, punctievrije overleving, was een samengesteld eindpunt dat was gedefinieerd als de tijd tot de eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie of de tijd tot overlijden, welke situatie zich het eerst voordeed (identiek aan het hoofdonderzoek).

**Tabel 5 Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid (punctievrije overleving en tijd tot eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie) van onderzoek IP-CAT-AC-03**

Variabele	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samengevoegde populatie (N=219)
<b>Punctievrije overleving</b>			
Mediane punctievrije overleving (dagen)	30	37	35
95% BI voor mediaan (dagen)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
p-waarde (log-ranktoets)	0,402		
Hazard ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,130		
95% BI voor HR	[0,845; 1,511]		
<b>Tijd tot eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie</b>			
Mediane tijd tot eerste noodzaak van therapeutische ascitespunctie (dagen)	78	102	97
95% BI voor mediaan (dagen)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
p-waarde (log-ranktoets)	0,599		
Hazard ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	0,901		
95% BI voor HR	[0,608; 1,335]		

Als secundair eindpunt voor de werkzaamheid werd de totale overleving beoordeeld (tabel 6).

**Tabel 6 Totale overleving in onderzoek IP-CAT-AC-03 in de postonderzoeksfase**

	Catumaxomab + prednisolon (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Samengevoegde populatie (N=219)
Mediane totale overleving (dagen)	124	86	103
95% BI voor mediaan (dagen)	[97,0; 169,0]	[72,0; 126,0]	[82; 133]
p-waarde (log-ranktoets)	0,186		
Hazard ratio (HR) (Catumaxomab versus Catumaxomab + Prednisolon)	1,221		
95% BI voor HR	[0,907; 1,645]		

### Immunogeniciteit

De inductie van humane anti-muriene (rat en/of muis) antilichamen (HAMA's/HARA's) is een intrinsiek effect van muriene monoklonale antilichamen. De huidige gegevens over catumaxomab die afkomstig zijn van het hoofdonderzoek tonen aan dat slechts 5,6% van de patiënten (7/124 patiënten) voor de 4<sup>e</sup> infusie HAMA-positief waren. Een maand na de laatste infusie met catumaxomab waren bij 94% van de patiënten HAMA's aanwezig. Er werden geen overgevoelighedsreacties waargenomen. Patiënten die 8 dagen na behandeling met catumaxomab HAMA's hadden ontwikkeld, vertoonden betere klinische resultaten, zoals werd gemeten door punctievrije overleving, tijd tot aan de volgende punctie en totale overleving, vergeleken met HAMA-negatieve patiënten.



In een haalbaarheidsonderzoek, waarin een tweede i.p. infusiecyclus werd beoordeeld die bestond uit 10, 20, 50 en 150 microgram catumaxomab bij 8 patiënten met maligne ascites als gevolg van carcinoom (IP-CAT-AC-04), was ADA bij screening detecteerbaar in alle beschikbare ascites- en plasmamonsters. De patiënten bleven tijdens de behandelingsfase en de follow-up ADA-positief. Ondanks de vooraf bestaande ADA-waarden kregen alle patiënten alle 4 de catumaxomab-infusies. De mediane punctievrije overlevingstijd was 47,5 dagen, de mediane tijd tot eerste therapeutische punctie 60,0 dagen en de mediane totale overleving 406,5 dagen. Alle patiënten hadden symptomen die verband hielden met het werkingsmechanisme van catumaxomab met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar van aard met die van de eerste i.p. behandelcyclus. Er werden geen overgevoeligheidsreacties waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van catumaxomab tijdens en na vier intraperitoneale infusies van 10, 20, 50 en 150 microgram catumaxomab werd onderzocht bij 13 patiënten met symptomatische maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinoma.

De variabiliteit tussen de patiënten was hoog. De geometrische gemiddelde  $C_{max}$ -plasmawaarde was ongeveer 0,5 ng/ml (bereik 0 tot 2,3) en de geometrische gemiddelde AUC-plasmawaarde was ongeveer 1,7 dag\*ng/ml (bereik < LLOQ (lower limit of quantification) tot 13,5). De geometrisch gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) was ongeveer 2,5 dagen (bereik 0,7 tot 17).

Catumaxomab was detecteerbaar in het ascitesvocht en in plasma. De concentraties namen toe met het aantal infusies en de doses die bij de meeste patiënten werden gebruikt. De plasmawaarden hadden na elke dosis na het bereiken van een maximum de neiging weer te dalen.

### Speciale populaties

Hiernaar is geen onderzoek verricht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van catumaxomab in diermodellen resulteerde niet in aanwijzingen voor afwijkende of geneesmiddelgerelateerde acute toxiciteit of aanwijzingen voor plaatselijke intolerantie op de injectie-/infusieplaats. Deze bevindingen zijn echter van beperkte waarde als gevolg van de hoge soortspecificiteit van catumaxomab.

Er is geen onderzoek verricht naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat  
Citroenzuurmonohydraat  
Polysorbaat 80  
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### *Na verdunning*

De bereide oplossing voor infusie is bij 2 tot 8°C gedurende 48 uur en bij een temperatuur lager dan 25 °C gedurende 24 uur fysisch en chemisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur en de opslagvoorwaarden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8°C, tenzij verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit (type I glas, gesiliconiseerd) met plunjerstop (bromobutyl rubber) en luer-lock-systeem (gesiliconiseerd polypropyleen en polycarbonaat) met dop (styreenbutadieenrubber) met een canule; verpakkingsgrootte van 1.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

### Benodigde materialen en apparatuur

De volgende bestanddelen moeten worden gebruikt voor verdunning en toediening van Removab omdat Removab uitsluitend compatibel is met:

- 50 ml polypropyleen spuiten
- polyethyleen perfusieslangen met een binnendiameter van 1 mm en een lengte van 150 cm
- infusiekleppen/Y-connectoren van polycarbonaat
- katheters van polyurethaan met of zonder siliconencoating

Daarnaast is het volgende nodig:

- natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%)
- Precision perfusiepomp

### Instructies voor verdunning voorafgaand aan toediening

Removab mag alleen met behulp van de juiste aseptische technieken door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid. De buitenkant van de voorgevulde spuit is niet steriel.

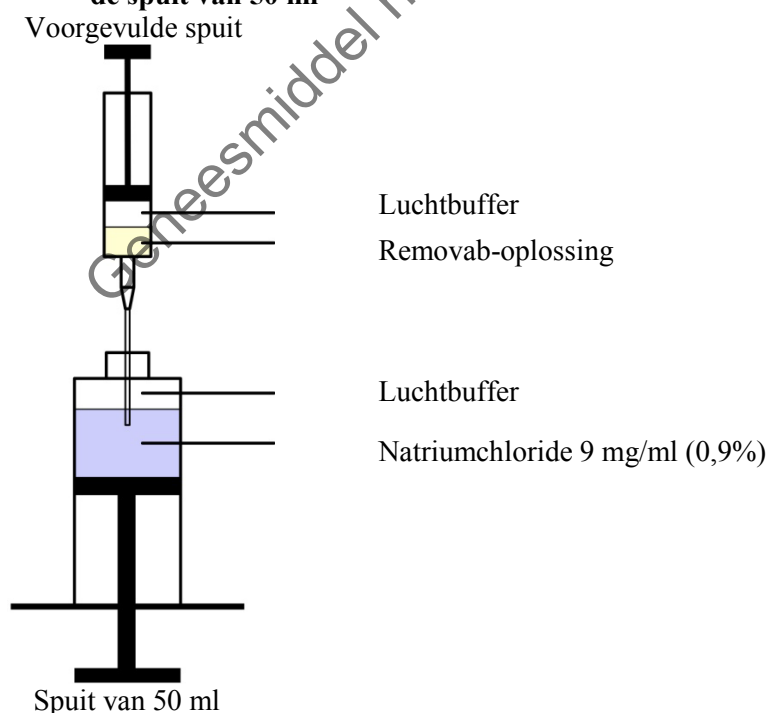
- Op basis van de dosis moet de juiste hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in een spuit van 50 ml worden getrokken (tabel 7).
- Een extra luchtbuffer van minimaal 3 ml moet aan de spuit van 50 ml worden toegevoegd.
- Het dopje van de voorgevulde Removab-spuit moet worden verwijderd, waarbij de punt van de spuit naar boven wijst.
- De bijgesloten canule wordt aan de voorgevulde Removab-spuit bevestigd. Voor elke spuit wordt een nieuwe canule gebruikt.
- De voorgevulde injectiespuitcanule moet door de opening van de spuit van 50 ml worden gestoken zodat de canule wordt ondergedompeld in de natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) (afbeelding 2).
- De totale inhoud van de spuit (Removab-concentraat plus luchtbuffer) moet uit de voorgevulde spuit rechtstreeks in de natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) worden geïnjecteerd.

- De plunjerstaaf MAG NIET terug worden getrokken om de voorgevulde spuit door te spoelen, om besmetting te vermijden en om er zeker van te zijn dat het juiste volume wordt geleverd.
- De spuit van 50 ml moet met een dop worden afgesloten en voorzichtig worden geschud om de oplossing te mengen. Eventuele luchtbelletje(s) moeten uit de spuit van 50 ml worden verwijderd.
- De afneembare sticker, die zich aan de binnenkant van de kartonnen Removab-doo's bevindt, met daarop de tekst "Verdund Removab. Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik", moet worden bevestigd aan de 50 ml spuit die de verdunde Removab-oplossing voor intraperitoneale infusie bevat. Dit is een voorzorgsmaatregel om te garanderen dat de infusie van Removab alleen via de intraperitoneale toedieningsweg plaatsvindt.
- De spuit van 50 ml moet in de infuuspomp worden gestoken.

**Tabel 7 Bereiding van de Removab-oplossing voor intraperitoneale infusie**

Infusienummer/ dosis	Aantal voorgevulde spuit(en) met Removab		Totale volume Removab concentraat voor oplossing voor infusie	Natrium- chloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	Definitieve volume voor toediening
	10 microgram voorgevulde spuit	50 microgram voorgevulde spuit			
1 <sup>e</sup> infusie 10 microgram	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 <sup>e</sup> infusie 20 microgram	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 <sup>e</sup> infusie 50 microgram		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 <sup>e</sup> infusie 150 microgram		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**Afbeelding 2: Afbeelding van het overbrengen van Removab van de voorgevulde spuit naar de spuit van 50 ml**



#### Wijze van toediening

De katheter voor intraperitoneale toediening moet onder doorlichting worden geplaatst door een arts die ervaring heeft met intraperitoneale toedieningsprocedures. De katheter wordt gebruikt voor

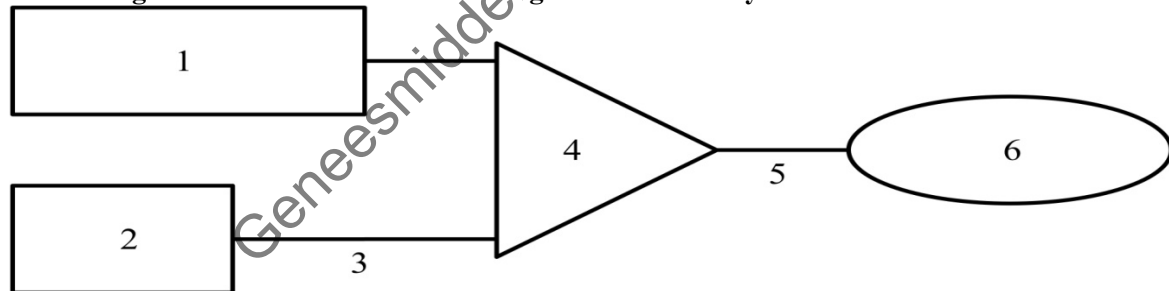
ascitesdrainage en voor infusie van verdunde Removab en natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%). Het verdient aanbeveling dat de katheter tijdens de gehele behandelperiode in de buikholte blijft. Deze kan op de dag na de laatste infusie worden verwijderd.

Voorafgaand aan elke toediening van Removab moet het ascitesvocht worden gedraineerd totdat de spontane vloed stopt of verlichting van symptomen optreedt (zie rubriek 4.4). Daarna wordt voorafgaand aan elke toediening van Removab 500 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) geïnfundeed om de verdeling van de antilichamen in de buikholte te bevorderen.

Removab moet via een continu infuuspompsysteem intraperitoneaal worden toegediend met een infusietijd van minimaal 3 uur, zoals hieronder wordt beschreven:

- De spuit van 50 ml met de verdunde Removab-oplossing voor infusie is in de precisiepomp geïnstalleerd.
- De aangesloten perfusieslangapparatuur van de precisiepomp is vooraf gevuld met de verdunde Removab oplossing voor infusie. Hiervoor moet een perfusieslang met een binnendiameter van 1 mm en een lengte van 150 cm worden gebruikt.
- De perfusieslang moet op de Y-connector worden aangesloten.
- Parallel aan elke toediening van Removab wordt via een infusieklep/Y-connector in de perfusielijn van de katheter 250 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) geïnfundeed.
- De pompsnelheid wordt op basis van het toe te dienen volume en de geplande infusietijd aangepast.
- Wanneer de spuit van 50 ml met de verdunde Removab-oplossing voor infusie leeg is, wordt hij vervangen door een spuit van 50 ml met 20 ml natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) tot aan het einde van de geplande infusietijd, om het dode volume (ongeveer 2 ml) onder ongewijzigde condities uit de perfusielijn te spoelen. De overgebleven natriumchlorideoplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9%) kan worden weggegooid.
- De katheter moet tot aan de volgende infusie gesloten worden gehouden.
- Op de dag na de laatste infusie wordt een drainage van ascites verricht totdat de spontane vloed is gestopt. Daarna mag de katheter worden verwijderd.

**Afbeelding 3: Schematische afbeelding van het infusiesysteem**



- 1 250 ml Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Removab-oplossing voor i.p.-infusie**
- 3 Perfusieslang (1 mm binnendiameter, 150 cm lengte)**
- 4 Infusieklep**
- 5 Perfusielijn**
- 6 Katheter**

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/512/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2009

Datum van laatste verlenging: 18 december 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## BIJLAGE II

- A. **FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. **ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de Productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomangementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



**A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos: Removab 10 microgram**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Removab 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie  
catumaxomab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een voorgevulde spuit bevat 10 microgram catumaxomab in 0,1 ml oplossing, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.  
1 voorgevulde spuit.  
1 steriele canule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik, na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/512/001

**13. BATCHNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking: Removab 10 microgram**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Removab 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie  
catumaxomab

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Partij

**5. OVERIGE**

1 voorgevulde spuit.

Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik, na verdunning. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Voorgevulde spuit: Removab 10 microgram**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Removab 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie  
catumaxomab  
Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik, na verdunning.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,1 ml

**6. OVERIGE**

Neovii Biotech GmbH

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos: Removab 50 microgram**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Removab 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie  
catumaxomab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een voorgevulde spuit bevat 50 microgram catumaxomab in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.  
1 voorgevulde spuit.  
1 steriele canule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik, na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/512/002

**13. BATCHNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking: Removab 50 microgram**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Removab 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie  
catumaxomab

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Neovii Biotech GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Partij

**5. OVERIGE**

1 voorgevulde spuit.

Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik, na verdunning. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Voorgevulde spuit: Removab 50 microgram**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Removab 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie  
catumaxomab  
Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik, na verdunning.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

Neovii Biotech GmbH

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**WAARSCHUWINGSTEKST VOOR AFNEEMBARE STICKER DIE MOET WORDEN  
BEVESTIGD AAN DE 50 ML SPUIT DIE DE VERDUNDE REMOVAB-OPLOSSING VOOR  
INFUSIE BEVAT**

**(onderdeel van de buitenverpakkingste doos)**

Verdund Removab.

Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Removab 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie catumaxomab**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Removab en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Removab en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Removab bevat het actieve bestanddeel catumaxomab, een monoklonaal antilichaam. Het herkent een eiwit op het oppervlak van kankercellen en werft immuuncellen om deze cellen te vernietigen.

Removab wordt gebruikt voor de behandeling van kwaadaardige ascites wanneer de standaardbehandeling niet beschikbaar of niet langer haalbaar is. Kwaadaardige (maligne) ascites is een kwaadaardige opeenhoping van vocht in de buikholte (peritoneale holte) en is het gevolg van bepaalde typen kanker.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muriene eiwitten (eiwitten van muizen en/of ratten).

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. Het is belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als een van de volgende dingen op u van toepassing zijn:

- niet afgevoerd vocht in uw buikholte
- koude handen en voeten, een licht gevoel in het hoofd, problemen bij het plassen, een versnelde hartslag en zich slap voelen (verschijnselen van een laag bloedvolume)
- gewichtstoename, zich slap voelen, kortademig zijn en vocht vasthouden (verschijnselen van een lage eiwitwaarde van uw bloed)
- zich duizelig en slap voelen (verschijnselen van een lage bloeddruk)
- problemen met uw hart en uw bloedsomloop
- nier- of leverproblemen
- een infectie.

Voordat u begint met het gebruik van Removab controleert uw arts:

- uw Body Mass Index (BMI), die afhankelijk is van uw lengte en uw gewicht
- uw Karnofsky-index, die uw algemene toestand meet

Uw BMI moet hoger zijn dan 17 (na afvloeien van het ascitesvocht) en uw Karnofsky-index moet hoger zijn dan 60 voordat u dit geneesmiddel mag gebruiken.

Aan infusie gerelateerde bijwerkingen en buikpijn komen zeer vaak voor (zie rubriek 4). U krijgt andere geneesmiddelen om koorts, pijn of ontstekingen die door Removab worden veroorzaakt, te bestrijden (zie rubriek 3).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Removab mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Removab nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Removab niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij dit echt noodzakelijk is.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u verschijnselen ervaart als duizeligheid of koude rillingen tijdens of na toediening, mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschap of machines gebruiken totdat deze symptomen weer zijn verdwenen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Removab wordt aan u toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker. Na de infusie met Removab beslist uw arts hoe lang u nog moet worden geobserveerd.

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Removab krijgt u andere geneesmiddelen om door Removab veroorzaakte koorts, pijn of een ontsteking te verminderen.

Removab wordt als 4 intraperitoneale infusies toegediend, met een steeds hogere dosis (10, 20, 50 en 150 microgram), telkens met een tussenpoos van minimaal 2 infusievrije kalenderdagen (u krijgt bijvoorbeeld een infuus op de dagen 0, 3, 7, 10). Het infuus moet op een constante snelheid worden toegediend met een duur van ten minste drie uur. De totale behandelingsperiode mag niet langer zijn dan 20 dagen.

Er wordt een katheter in uw buikholte geplaatst (intraperitoneaal) die daar tijdens de gehele behandelingsperiode blijft, tot aan de dag na uw laatste infusie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen van Removab zijn bijwerkingen die verband houden met de infusie en bijwerkingen die verband houden met het maag-darmstelsel.

### Bijwerkingen die verband houden met de infusie

Tijdens en na infusie met Removab krijgen waarschijnlijk meer dan 1 op de 10 patiënten (zeer vaak) bijwerkingen die verband houden met de infusie. De vaakst voorkomende bijwerkingen die verband

houden met infusie, die meestal mild tot matig ernstig van aard zijn, zijn koorts, koude rillingen, zich misselijk voelen en braken.

**Als dergelijke symptomen optreden, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts.** Uw arts kan overwegen om de infusiesnelheid van Removab te verlagen of om u aanvullende behandeling te geven om de symptomen te verminderen.

Een complex van symptomen, waaronder een zeer snelle hartslag, koorts en kortademigheid, kan ontstaan bij maximaal 4 op de 100 patiënten. Deze symptomen treden voornamelijk binnen 24 uur na een infusie met Removab op en kunnen levensbedreigend worden, maar ze kunnen goed worden behandeld met aanvullende therapie.

**Als dergelijke symptomen optreden, overleg dan onmiddellijk met een arts,** omdat deze bijwerkingen onmiddellijke aandacht en behandeling vereisen.

#### Bijwerkingen die verband houden met het maag-darmstelsel

Reacties van het maag-darmstelsel, zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten (zeer vaak), maar zijn meestal mild tot matig ernstig van aard en reageren goed op aanvullende behandeling.

**Als dergelijke symptomen optreden, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts.** Uw arts kan overwegen om de infusiesnelheid van Removab te verlagen of om u aanvullende behandeling te geven om de symptomen te verminderen.

#### **Andere ernstige bijwerkingen**

Zeer vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Vermoeidheid

Vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Verminderde eetlust
- Uitdroging (dehydratie)
- Een lager aantal rode bloedcellen (anemie)
- Verlaagde gehalten calcium en natrium in het bloed
- Zeer snelle hartslag
- Hoge of lage bloeddruk
- Buikpijn in combinatie met een moeizame of blokkerende ontlasting, verstopping (obstipatie)
- Kortademigheid
- Ophoping van vocht rond de longen, wat pijn op de borst en ademloosheid veroorzaakt
- Ontsteking van de galwegen
- Rode huid, huiduitslag
- Zeer snelle hartslag, koorts, kortademigheid, zich zwak of licht in het hoofd voelen
- Een complex van reacties als gevolg van het vrijkomen van stoffen die een rol spelen bij ontstekingen
- Verslechtering van de algemene gezondheidstoestand, zich over het algemeen niet goed en slap voelen
- Vocht vasthouden
- Overgevoeligheid

Soms voorkomende ernstige bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

- Bobbeltjes onder de huid op de achterkant van de benen, die wondjes kunnen worden en littekens kunnen veroorzaken
- Ontsteking en pijn of een branderig en stekend gevoel in het gebied rond de katheter
- Afname van het aantal bloedplaatjes, problemen met de bloedstolling
- Bloeding in de maag of darm, wat te zien is aan het braken van bloed of aan het hebben van rode of zwarte ontlasting
- Huidreactie, ernstige allergische huidreactie (dermatitis)
- Aanvallen

- Longproblemen inclusief bloedstolsels in de longen
- Te weinig zuurstof in het bloed
- Ernstige nierproblemen
- Extravasatie (onbedoeld lekken van toegediend geneesmiddel uit het intraperitoneale kathetersysteem in het omringende weefsel)

**Als dergelijke symptomen optreden, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts.** Voor sommige van deze bijwerkingen is medische behandeling nodig.

### **Overige bijwerkingen**

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Pijn
- Afname of toename van het aantal witte bloedcellen
- Een lagere waarde in het bloed voor kalium
- Lage eiwitwaarden in bloed
- Toename van bilirubine in het bloed
- Een draaierig gevoel
- Spijsverteringsproblemen, maagklachten, zuurbranden, opgeblazen gevoel, winderigheid, droge mond
- Griepachtige symptomen
- Duizeligheid of hoofdpijn
- Pijn op de borst
- Toegenomen transpiratie
- Infecties
- Hogere eiwitwaarden in de urine
- Rugpijn, pijnlijke spieren en gewrichten
- Zich angstig voelen en slaapproblemen hebben
- Een jeukende huiduitslag of galbulten
- Rode huid in het gebied rond de katheter
- Blozen
- Hoesten

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De bereide infusieoplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is catumaxomab (10 microgram in 0,1 ml, overeenkomend met 0,1 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injectie.

### **Hoe ziet Removab eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Removab wordt geleverd als een helder en kleurloos concentraat voor oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit met een canule. Verpakkingsgrootte van 1.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Raadpleeg voor informatie over verdunning en toediening van Removab rubriek 6.6. van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) die is bijgesloten in elke verpakking Removab 10 microgram en Removab 50 microgram.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Removab 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie catumaxomab**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Removab en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Removab en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Removab bevat het actieve bestanddeel catumaxomab, een monoklonaal antilichaam. Het herkent een eiwit op het oppervlak van kankercellen en werft immuuncellen om deze cellen te vernietigen.

Removab wordt gebruikt voor de behandeling van kwaadaardige ascites wanneer de standaardbehandeling niet beschikbaar of niet langer haalbaar is. Kwaadaardige (maligne) ascites is een kwaadaardige opeenhoping van vocht in de buikholte (peritoneale holte) en is het gevolg van bepaalde typen kanker.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muriene eiwitten (eiwitten van muizen en/of ratten).

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. Het is belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als een van de volgende dingen op u van toepassing zijn:

- niet afgevoerd vocht in uw buikholte
- koude handen en voeten, een licht gevoel in het hoofd, problemen bij het plassen, een versnelde hartslag en zich slap voelen (verschijnselen van een laag bloedvolume)
- gewichtstoename, zich slap voelen, kortademig zijn en vocht vasthouden (verschijnselen van een lage eiwitwaarde van uw bloed)
- zich duizelig en slap voelen (verschijnselen van een lage bloeddruk)
- problemen met uw hart en uw bloedsomloop
- nier- of leverproblemen
- een infectie.

Voordat u begint met het gebruik van Removab controleert uw arts:

- uw Body Mass Index (BMI), die afhankelijk is van uw lengte en uw gewicht
- uw Karnofsky-index, die uw algemene toestand meet

Uw BMI moet hoger zijn dan 17 (na afvloeien van het ascitesvocht) en uw Karnofsky-index moet hoger zijn dan 60 voordat u dit geneesmiddel mag gebruiken.

Aan infusie gerelateerde bijwerkingen en buikpijn komen zeer vaak voor (zie rubriek 4). U krijgt andere geneesmiddelen om koorts, pijn of ontstekingen die door Removab worden veroorzaakt, te bestrijden (zie rubriek 3).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Removab mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Removab nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Removab niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij dit echt noodzakelijk is.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u verschijnselen ervaart als duizeligheid of koude rillingen tijdens of na toediening, mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschap of machines gebruiken totdat deze symptomen weer zijn verdwenen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Removab wordt aan u toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker. Na de infusie met Removab beslist uw arts hoe lang u nog moet worden geobserveerd.

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Removab krijgt u andere geneesmiddelen om door Removab veroorzaakte koorts, pijn of een ontsteking te verminderen.

Removab wordt als 4 intraperitoneale infusies toegediend, met een steeds hogere dosis (10, 20, 50 en 150 microgram), telkens met een tussenpoos van minimaal 2 infusievrije kalenderdagen (u krijgt bijvoorbeeld een infuus op de dagen 0, 3, 7, 10). Het infuus moet op een constante snelheid worden toegediend met een duur van ten minste drie uur. De totale behandelingsperiode mag niet langer zijn dan 20 dagen.

Er wordt een katheter in uw buikholte geplaatst (intraperitoneaal) die daar tijdens de gehele behandelperiode blijft, tot aan de dag na uw laatste infusie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen van Removab zijn bijwerkingen die verband houden met de infusie en bijwerkingen die verband houden met het maag-darmstelsel.

### Bijwerkingen die verband houden met de infusie

Tijdens en na infusie met Removab krijgen waarschijnlijk meer dan 1 op de 10 patiënten (zeer vaak) bijwerkingen die verband houden met de infusie. De vaakst voorkomende bijwerkingen die verband

houden met infusie, die meestal mild tot matig ernstig van aard zijn, zijn koorts, koude rillingen, zich misselijk voelen en braken.

**Als dergelijke symptomen optreden, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts.** Uw arts kan overwegen om de infusiesnelheid van Removab te verlagen of om u aanvullende behandeling te geven om de symptomen te verminderen.

Een complex van symptomen, waaronder een zeer snelle hartslag, koorts en kortademigheid, kan ontstaan bij maximaal 4 op de 100 patiënten. Deze symptomen treden voornamelijk binnen 24 uur na een infusie met Removab op en kunnen levensbedreigend worden, maar ze kunnen goed worden behandeld met aanvullende therapie.

**Als dergelijke symptomen optreden, overleg dan onmiddellijk met een arts,** omdat deze bijwerkingen onmiddellijke aandacht en behandeling vereisen.

#### Bijwerkingen die verband houden met het maagdarmstelsel

Reacties van het maagdarmstelsel, zoals buikpijn, misselijkheid, braken en diarree komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten (zeer vaak), maar zijn meestal mild tot matig ernstig van aard en reageren goed op aanvullende behandeling.

**Als dergelijke symptomen optreden, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts.** Uw arts kan overwegen om de infusiesnelheid van Removab te verlagen of om u aanvullende behandeling te geven om de symptomen te verminderen.

#### **Andere ernstige bijwerkingen**

Zeer vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Vermoeidheid

Vaak voorkomende ernstige bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Verminderde eetlust
- Uitdroging (dehydratie)
- Een lager aantal rode bloedcellen (anemie)
- Verlaagde gehalten calcium en natrium in het bloed
- Zeer snelle hartslag
- Hoge of lage bloeddruk
- Buikpijn in combinatie met een moeizame of blokkerende ontlasting, verstopping (obstipatie)
- Kortademigheid
- Ophoping van vocht rond de longen, wat pijn op de borst en ademloosheid veroorzaakt
- Ontsteking van de galwegen
- Rode huid, huiduitslag
- Zeer snelle hartslag, koorts, kortademigheid, zich zwak of licht in het hoofd voelen
- Een complex van reacties als gevolg van het vrijkomen van stoffen die een rol spelen bij ontstekingen
- Verslechtering van de algemene gezondheidstoestand, zich over het algemeen niet goed en slap voelen
- Vocht vasthouden
- Overgevoeligheid

Soms voorkomende ernstige bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

- Bobbeltjes onder de huid op de achterkant van de benen, die wondjes kunnen worden en littekens kunnen veroorzaken
- Ontsteking en pijn of een branderig en stekend gevoel in het gebied rond de katheter
- Afname van het aantal bloedplaatjes, problemen met de bloedstolling
- Bloeding in de maag of darm, wat te zien is aan het braken van bloed of aan het hebben van rode of zwarte ontlasting
- Huidreactie, ernstige allergische huidreactie (dermatitis)
- Aanvallen

- Longproblemen inclusief bloedstolsels in de longen
- Te weinig zuurstof in het bloed
- Ernstige nierproblemen
- Extravasatie (onbedoeld lekken van toegediend geneesmiddel uit het intraperitoneale kathetersysteem in het omringende weefsel)

**Als dergelijke symptomen optreden, vertel dit dan zo snel mogelijk aan uw arts.** Voor sommige van deze bijwerkingen is medische behandeling nodig.

### **Overige bijwerkingen**

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Pijn
- Afname of toename van het aantal witte bloedcellen
- Een lagere waarde in het bloed voor kalium
- Lage eiwitwaarden in bloed
- Toename van bilirubine in het bloed
- Een draaierig gevoel
- Spijsverteringsproblemen, maagklachten, zuurbranden, opgeblazen gevoel, winderigheid, droge mond
- Griepachtige symptomen
- Duizeligheid of hoofdpijn
- Pijn op de borst
- Toegenomen transpiratie
- Infecties
- Hogere eiwitwaarden in de urine
- Rugpijn, pijnlijke spieren en gewrichten
- Zich angstig voelen en slaapproblemen hebben
- Een jeukende huiduitslag of galbulten
- Rode huid in het gebied rond de katheter
- Blozen
- Hoesten

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De bereide infusieoplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is catumaxomab (50 microgram in 0,5 ml, overeenkomend met 0,1 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injectie.

#### **Hoe ziet Removab eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Removab wordt geleverd als een helder en kleurloos concentraat voor oplossing voor infusie in een voorgevulde spuit met een canule. Verpakkingsgrootte van 1.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Raadpleeg voor informatie over verdunning en toediening van Removab rubriek 6.6. van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) die is bijgesloten in elke verpakking Removab 10 microgram en Removab 50 microgram.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE IV**

**REDENEN VOOR ÉÉN AANVULLENDE VERLENGING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- **Redenen voor één aanvullende verlenging**

Op basis van de gegevens die beschikbaar zijn gekomen na het verstrekken van de eerste handelsvergunning, is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans van Removab gunstig blijft, maar is van mening dat het veiligheidsprofiel om de volgende redenen nauwkeurig moet worden gemonitord:

- Onzekerheid in de kennis over de zelden voorkomende ongunstige effecten omdat de veiligheidsdatabank nog zeer beperkt is vanwege het geringe aantal patiënten dat wordt behandeld met Removab.

Om die reden, op basis van het veiligheidsprofiel van Removab, waarvoor jaarlijks periodieke veiligheidsverslagen moeten worden ingediend, heeft het CHMP geconcludeerd dat de vergunninghouder over vijf jaar één aanvullende aanvraag voor verlenging van de handelsvergunning moet indienen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd