

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchsichtige, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

Das Dosierungsschema von Removab umfasst die folgenden vier intraperitonealen Infusionen:

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

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

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

men der klinischen Studien nicht untersucht.

Spezielle Patientengruppen
Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ethnische Zugehörigkeit

Patienten nicht-kauasischen Ursprungs wurden im Rahmen der klinischen Studien nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Removab bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

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

Hinweise zum anzuwendenden Infusionssystem entnehmen Sie bitte Abschnitt 4.4.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Mit der Zytokinausschüttung assoziierte Symptome

Da durch die Bindung von Catumaxomab an Immunzellen und Tumorzellen die Freisetzung von proinflammatorischen und zytotoxischen Zytokinen ausgelöst wird, sind während und nach der Verabreichung von Removab sehr häufig zytokin-assoziierte kli-

nische Symptome beobachtet worden, z. B. Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost (siehe Abschnitt 4.8). Häufig treten Dyspnoe und Hypo-/Hypertonie auf. In den klinischen Studien an Patienten mit malignem Aszites wurden routinemäßig vor der Removab-Infusion 1000 mg Paracetamol zur Schmerz- und Fieberkontrolle intravenös verabreicht. Trotz der Prämedikation erreichten die genannten Nebenwirkungen einen CTCAE-Schweregrad von bis zu 3 (CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des US National Cancer Institute) (Version 3.0). Andere oder zusätzliche Standard-Prämedikation mit Analgetika/Antipyretika/nichtsteroidalen Antiphlogistika wird empfohlen.

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

Bauchschmerzen

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

Leistungsstatus und BMI

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

Akute Infektionen

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

Aszitesdrainage

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

Patienten mit hämodynamischer Insuffizienz, Ödemen oder Hypoproteinämie

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

Eingeschränkte Leberfunktion oder Pfortaderthrombose/-obstruktion

Zu Patienten mit einer Leberfunktionsstörung von höherem Schweregrad als „mittel-

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Biotech

gradig“ und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion liegen keine Studiendaten vor. Die Behandlung dieser Patienten mit Removab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Infusionssystem

Zur Verabreichung von Removab sind ausschließlich folgende Materialien einzusetzen:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Removab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Removab hat geringen Einfluss bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen infusionsassoziierte Symptome auftreten, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Removab ist durch Symptome im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung und gastrointestinale Reaktionen gekennzeichnet. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Zytokin-Freisetzung wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen werden mit einer Intensität vom CTCAE-Grad 1 und 2 (US National Cancer Institute, Version 4.0) sehr häufig genannt. Diese Symptome sind Ausdruck des Wirkmechanismus von Catumaxomab und im Allgemeinen vollständig reversibel. SIRS, eine Kombination aus Tachykardie, Fieber und/oder Dyspnoe von potenziell lebensbedrohlicher Intensität, wird weniger häufig beobachtet, entwickelt sich innerhalb von 24 Stunden nach Infusion von Removab und klingt unter symptomatischer Therapie ab.

Gastrointestinale Reaktionen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind sehr häufig und treten meist mit einem CTCAE-Grad von 1 oder 2 auf, wurden aber auch mit höherem Grad beobachtet und sprechen auf eine adäquate symptomatische Therapie an.

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

und Müdigkeit (Grad 1/2) häufiger beobachtet.

b) Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

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

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

c) Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Es gelten die folgenden Definitionen der Schweregrade nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* des US National Cancer Institute) (Version 4.0): CTCAE-Schweregrad 1 = geringgradig, CTCAE-Schweregrad 2 = mittelgradig, CTCAE-Schweregrad 3 = hochgradig, CTCAE-Schweregrad 4 = lebensbedrohlich

Mit der Zytokinausschüttung assoziierte Symptome höherer Intensitäten:

Bei 5,1 % der Patienten erreichte Fieber einen CTCAE-Grad von 3. Gleiches gilt für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (1,0 %), Schüttelfrost (0,8 %), Übelkeit (3,4 %), Erbre-

Tabelle 1 Bei mit Catumaxomab behandelten Patienten beschriebene unerwünschte Wirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Infektionen.
<i>Gelegentlich</i>	Erythema induratum*, katheterassoziierte Infektionen*.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Häufig</i>	Anämie*, Lymphopenie, Leukozytose, Neutrophilie.
<i>Gelegentlich</i>	Thrombozytopenie*, Koagulopathie*.
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Häufig</i>	Zytokin-Freisetzungssyndrom*, Überempfindlichkeit*.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig</i>	Appetitminderung*/Anorexie, Dehydrierung*, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie, Hyponatriämie*, Hypokalzämie*, Hypoproteinämie.
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Angst, Schlaflosigkeit.
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Kopfschmerzen, Benommenheit.
<i>Gelegentlich</i>	Krampfanfälle*.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Häufig</i>	Vertigo.
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Tachykardie*, einschließlich Sinustachykardie.
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Hypotonie*, Hypertonie*, Hautröte.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Dyspnoe*, Pleuraerguss*, Husten.
<i>Gelegentlich</i>	Lungenembolie*, Hypoxie*.

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen*, Übelkeit*, Erbrechen*, Diarrhö*.
Häufig	Obstipation*, Dyspepsie, Bauchaufblähung, Subileus*, Flatulenz, Magen-erkrankung, Ileus*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundtrockenheit.
Gelegentlich	Gastrointestinale Blutungen*, Darmobstruktion*.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Cholangitis*, Hyperbilirubinämie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag*, Erythem*, Hyperhidrose, Pruritus.
Gelegentlich	Hautreaktionen*, allergische Dermatitis*.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie.
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz*.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber*, Müdigkeit*, Schüttelfrost*.
Häufig	Schmerzen, Asthenie*, Systemisches Entzündungssyndrom*, Ödeme, einschließlich periphere Ödeme*, Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands*, Schmerzen im Brustraum, grippeähnliches Syndrom, Unwohlsein*, Erythem an der Kathetereintrittsstelle.
Gelegentlich	Extravasation*, Entzündung an der Applikationsstelle*.

* wurden auch als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen gemeldet
Unterstrichen: siehe Abschnitt c)

chen (4,4 %), Dyspnoe (1,6 %) und Hypo-/Hypertonie (2,1 %/0,8 %). Bei einem Patienten (0,1 %) wurde eine Dyspnoe und bei 3 Patienten (0,4 %) eine Hypotonie vom CTCAE-Grad 4 beschrieben. Schmerzen und Fieber lassen sich durch Prämedikation abmildern oder verhindern (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Systemisches Entzündungssyndrom (SIRS):

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

Bauchschmerzen:

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

Leberenzyme

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

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, die mit einer höhe-

ren Dosis Catumaxomab als empfohlen behandelt wurden, stieg die Anzahl an schweren unerwünschten Wirkungen (Schweregrad 3).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige antineoplastische Mittel; Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC09

Wirkmechanismus

Catumaxomab ist ein trifunktionaler, monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper, der spezifisch gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) und das CD3-Antigen gerichtet ist.

Das EpCAM-Antigen ist auf den meisten Karzinomzellen überexprimiert (Tabelle 2). CD3 ist auf reifen T-Lymphozyten als Bestandteil des T-Zell-Rezeptors exprimiert. Eine dritte funktionelle Bindungsstelle in der Fc-Region von Catumaxomab ermöglicht die Interaktion mit akzessorischen Immunzellen über die Fcγ-Rezeptoren. Infolge der Bindungseigenschaften von Catumaxomab werden Tumorzellen, T-Lymphozyten und akzessorische Immunzellen in unmittelbare Nähe zueinander gebracht. Dadurch wird eine koordinierte Immunreaktion gegen die Tumorzellen induziert, die verschiedene Mechanismen umfasst, wie z. B. Aktivierung von T-Lymphozyten, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) und Phagozytose. Dies führt zur Zerstörung der Tumorzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit

Der Nachweis der Wirksamkeit von Catumaxomab erfolgte in zwei klinischen Phase-III-Studien.

IP-REM-AC-01

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

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

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

* = lobuläres Mammakarzinom

Removab 10 Mikrogramm
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fresenius Biotech

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

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

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

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

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

IP-CAT-AC-03

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

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

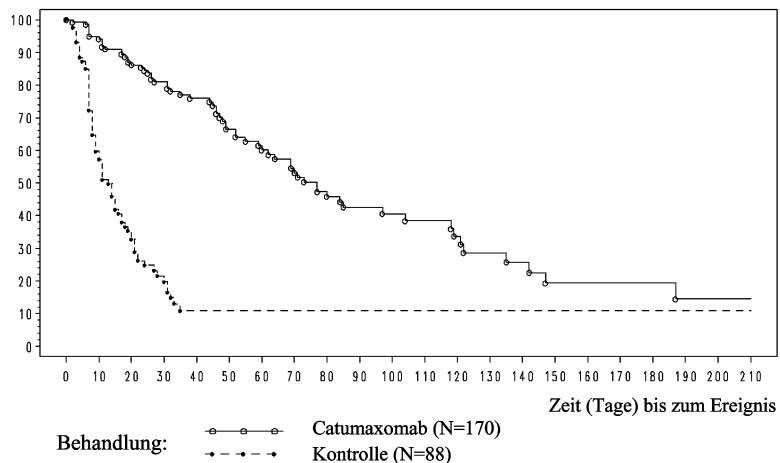
Der zusammengesetzte Sicherheitsscore spiegelte die Häufigkeit und den Schweregrad der wichtigsten bekannten unerwünschten Wirkungen, nämlich Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen,

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

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

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

Geschätzte Wahrscheinlichkeit, noch punktionsfrei zu sein (%)



N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe

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

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

in beiden Behandlungsgruppen wider. Die Gabe von Prednisolon als Prämedikation führte zu keiner Verminderung dieser unerwünschten Wirkungen.

Beim primären Wirksamkeits-Endpunkt, der punktionsfreien Überlebenszeit, handelte es sich um einen kombinierten Endpunkt aus der Zeit bis zur ersten therapeutischen Aszi-

tespunktion oder der Zeit bis zum Tod des Patienten, je nachdem, was zuerst eintrat (identisch mit der Zulassungsstudie).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 5.

Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Gesamtüberlebenszeit (Tabelle 6 auf Seite 5) untersucht.

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

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

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

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

Immunogenität

Die Induktion humaner Anti-Maus-/Anti-Ratte-Antikörper (HAMA/HARA) ist ein intrinsischer Effekt der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern murinen Ursprungs. Aktuelle Daten zu Catumaxomab aus der Zulassungsstudie belegen, dass vor der vierten Infusion nur 5,6 % der Patienten (7 von 124 Patienten) HAMA-positiv waren. Einen Monat nach der letzten Infusion lagen bei 94 % der Patienten HAMA vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nicht beobachtet.

Patienten, die 8 Tage nach der Behandlung mit Catumaxomab HAMA ausbildeten, zeigten in Bezug auf das punktionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nächsten Punktion und die Gesamtüberlebenszeit einen besseren klinischen Verlauf als HAMA-negative Patienten.

In einer Machbarkeitsstudie zur Beurteilung eines zweiten i.p.-Infusionszyklus, bestehend aus 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm Catumaxomab, an 8 Patienten mit malignem Aszites infolge eines Karzinoms (IP-CAT-AC-04) waren zum Zeitpunkt des Screenings in allen verfügbaren Aszites- und Plasmaproben ADA nachweisbar. Die Pa-

tienten blieben über die Behandlungs- und Beobachtungsphase hinweg ADA-positiv. Trotz Vorhandenseins von ADA erhielten alle Patienten alle 4 Catumaxomab-Infusionen. Die mediane punktionsfreie Überlebenszeit betrug 47,5 Tage, die mediane Zeit bis zur ersten therapeutischen Punktion 60,0 Tage und die mediane Gesamtüberlebenszeit 406,5 Tage. Bei allen Patienten traten Symptome auf, die mit dem Wirkmechanismus von Catumaxomab in Zusammenhang standen, wobei das Sicherheitsprofil hinsichtlich der Art der unerwünschten Wirkungen mit dem im ersten i.p.-Behandlungszyklus vergleichbar war. Es wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Innerhalb der Patientenpopulation bestand ein hohes Maß an Variabilität. Das geometrische Mittel der C_{max} im Plasma betrug rund 0,5 ng/ml (im Bereich von 0–2,3), das

geometrische Mittel der Plasma-AUC betrug rund 1,7 Tage*ng/ml (im Bereich von unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) bis 13,5). Das geometrische Mittel der scheinbaren terminalen Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug rund 2,5 Tage (im Bereich von 0,7–17).

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

Spezielle Patientengruppen

Hierzu wurden keine Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Verdünnung

Die fertig zubereitete Infusionslösung ist für 48 Stunden physikalisch und chemisch stabil, wenn sie bei 2–8 °C gelagert wird, und für 24 Stunden, wenn sie bei Temperaturen bis 25 °C gelagert wird. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Präparat möglichst sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer der Lagerung während des Gebrauchs sowie die Bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders, sollten jedoch in der Regel 24 Stunden bei 2–8 °C nicht übersteigen, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten, validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Removab 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Biotech

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Benötigte Materialien und Ausrüstung

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

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

Außerdem werden benötigt:

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

Anleitung zur Verdünnung vor der Applikation

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

Die Außenfläche der Fertigspritze ist nicht steril.

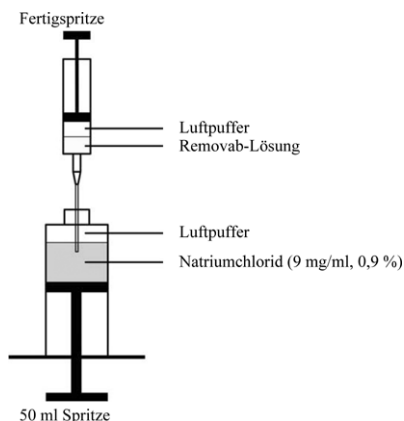
- Je nach Dosis wird die benötigte Menge Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) in eine 50-ml-Spritze aufgezogen (siehe Tabelle 7).
- Mindestens 3 ml zusätzlicher Luftpuffer werden in die 50-ml-Spritze eingeschlossen.
- Der Schnappdeckel wird von der Spitze der Removab-Fertigspritze abgenommen; die Spritze wird dabei mit der Spitze nach oben gehalten.
- Die zugehörige Kanüle wird auf die Removab-Fertigspritze aufgesetzt. Für jede Spritze wird eine frische Kanüle verwendet.
- Die Kanüle der Fertigspritze wird durch die Öffnung der 50-ml-Spritze geführt, sodass die Kanüle in die Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) eintaucht (Abbildung 2).
- Der gesamte Inhalt der Spritze (Removab-Konzentrat plus Luftpuffer) wird aus der Fertigspritze direkt in die Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) injiziert.
- Der Kolben der Fertigspritze darf NICHT zum Durchspülen zurückgezogen werden, um Kontamination zu verhindern und sicherzustellen, dass die korrekte Menge abgegeben wird.
- Die 50-ml-Spritze wird mit einem Schnappdeckel verschlossen und behutsam geschwenkt, um die Lösung zu mischen. Eventuelle Luftblasen werden aus der 50-ml-Spritze entfernt.

Tabelle 7 Zubereitung der Removab-Lösung zur intraperitonealen Infusion

Infusion Nr./ Dosis	Anzahl benötigter Removab-Fertigspritzen		Gesamtvolu- men Removab Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- lösung	Natriumchlorid- Injektions- lösung (9 mg/ml, 0,9 %)	Endvolumen zur Verab- reichung
	10-Mikro- gramm- Fertigspritze	50-Mikro- gramm- Fertigspritze			
1. Infusion/ 10 Mikrogramm	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. Infusion/ 20 Mikrogramm	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. Infusion/ 50 Mikrogramm		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. Infusion/ 150 Mikrogramm		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

- Das abziehbare Klebeetikett, das von der Innenseite des Removab-Umkartons abziehbar ist und mit der Warnung „Verdünntes Removab. Nur zur intraperitonealen Anwendung“ beschriftet ist, muss an die 50-ml-Spritze für die intraperitoneale Infusion der verdünnten Removab-Lösung geheftet werden. Diese Vorsichtsmaßnahme soll gewährleisten, dass Removab ausschließlich intraperitoneal verabreicht wird.
- Die 50-ml-Spritze wird in die Infusionspumpe eingesetzt.

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



Art der Anwendung

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

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

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

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

Siehe Abbildung 3 auf Seite 7.

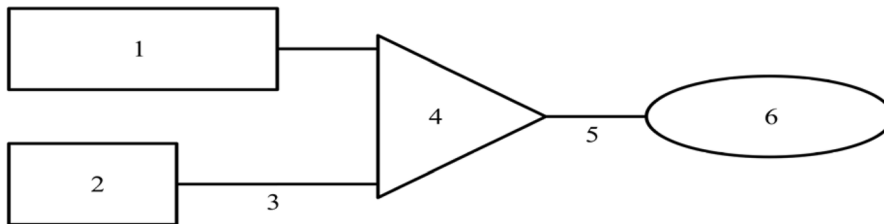
7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Biotech GmbH
Am Haag 6–7
82166 Graefelfing
Deutschland
Tel.: +49 (0)6172 608-2240

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/512/001

Abbildung 3 Schematische Darstellung des Infusionssystems



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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

12.2012

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin