

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Removab 10 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 10 microgrammi di catumaxomab\* in 0,1 ml di soluzione, corrispondenti a 0,1 mg/ml.

\*anticorpo monoclonale IgG2 ibrido ratto-topo prodotto in una linea cellulare di ibridoma ibrido ratto-topo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Removab è indicato per il trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Removab deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego degli agenti antineoplastici.

Si raccomanda un monitoraggio adeguato del paziente dopo il termine dell'infusione di Removab. Nello studio *pivotal* i pazienti sono stati monitorati per 24 h dopo ogni infusione.

Prima dell'infusione intraperitoneale si raccomanda la premedicazione con analgesici / antipiretici / antiflogistici non steroidei (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Lo schema posologico di Removab comprende le seguenti quattro infusioni intraperitoneali:

1 <sup>a</sup> dose	10 microgrammi il giorno 0
2 <sup>a</sup> dose	20 microgrammi il giorno 3
3 <sup>a</sup> dose	50 microgrammi il giorno 7
4 <sup>a</sup> dose	150 microgrammi il giorno 10

Removab va somministrato come infusione intraperitoneale a velocità costante, con un tempo di infusione di almeno 3 ore. Negli studi clinici, sono stati esaminati tempi di infusione di 3 ore e di 6 ore. Per la prima delle quattro dosi può essere preso in considerazione un tempo di infusione di 6 ore, a seconda delle condizioni di salute del paziente.

Tra un giorno di infusione e il successivo deve intercorrere un intervallo di almeno due giorni di calendario senza infusioni. L'intervallo tra le infusioni può essere prolungato in caso di reazioni avverse di rilievo. La durata complessiva del trattamento non deve superare 20 giorni. Negli studi clinici non sono state esaminate dosi ridotte di Removab.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza epatica*

Non sono stati oggetto di studio i pazienti con insufficienza epatica di grado superiore a moderato e/o con metastasi in più del 70% del fegato e/o trombosi/ostruzione della vena porta. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Insufficienza renale*

Non sono stati studiati pazienti con insufficienza renale di grado superiore a lieve. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Etnia*

Negli studi clinici non sono stati inclusi pazienti di origine non caucasica.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Removab nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Removab deve essere somministrato esclusivamente tramite **infusione intraperitoneale**.

Removab **non deve** essere somministrato in bolo intraperitoneale o tramite qualsiasi altra via di somministrazione. Per le informazioni sul sistema di perfusione da usare, vedere paragrafo 4.4.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale*

Prima della somministrazione di Removab, il concentrato per soluzione per infusione viene diluito in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La soluzione per infusione Removab diluita viene somministrata per via intraperitoneale come infusione a velocità costante, usando un'adeguata pompa per infusione continua.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a proteine murine (di ratto e/o topo).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Removab **non deve** essere somministrato in bolo o tramite qualsiasi altra via diversa da quella intraperitoneale.

#### Sintomi correlati al rilascio di citochine

Siccome il legame di catumaxomab alle cellule immunitarie e alle cellule tumorali induce il rilascio di citochine proinfiammatorie e citotossiche, durante e dopo la somministrazione di Removab sono stati segnalati molto comunemente sintomi clinici correlati al rilascio di citochine, quali febbre, nausea, vomito e brividi (vedere paragrafo 4.8). Comunemente si osservano dispnea e ipo/ipertensione. Negli studi clinici condotti su pazienti con ascite maligna, prima dell'infusione di Removab sono stati somministrati di routine 1.000 mg di paracetamolo per via endovenosa per il controllo di dolore e piresia. Nonostante tale premedicazione, i pazienti hanno manifestato le reazioni avverse descritte sopra, con intensità fino al grado 3 dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* del National Cancer Institute, USA, versione 3.0. Si raccomanda una premedicazione standard alternativa o addizionale con analgesici / antipiretici / antiflogistici non steroidei.

La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS*), che può a sua volta manifestarsi comunemente a causa del meccanismo d'azione di catumaxomab, si sviluppa, generalmente, entro 24 ore dopo l'infusione di Removab con sintomi quali febbre, tachicardia, tachipnea e leucocitosi (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio sono indicate una terapia o una premedicazione standard, ad es. con analgesici / antipiretici / antiflogistici non steroidei.

#### Dolore addominale

Tra le reazioni avverse è stato comunemente riportato dolore addominale. Tale effetto transitorio è considerato, in parte, una conseguenza della somministrazione per via intraperitoneale.

#### Stato di performance e BMI

Prima della terapia con Removab è richiesto un buono stato di *performance*, espresso da un indice di massa corporea (BMI) >17 (da determinarsi dopo il drenaggio del liquido ascitico) e da un indice di Karnofsky >60.

#### Infezioni acute

In presenza di fattori che interferiscono con il sistema immunitario, in particolare infezioni acute, la somministrazione di Removab non è raccomandata.

#### Drenaggio dell'ascite

La gestione appropriata del drenaggio dell'ascite è un prerequisito del trattamento con Removab, al fine di garantire la stabilità delle funzioni circolatoria e renale. Le misure intraprese devono comprendere almeno il drenaggio dell'ascite fino all'arresto del flusso spontaneo o alla riduzione dei sintomi e, se necessario, una terapia sostitutiva di supporto con cristalloidi e/o colloidali.

#### Pazienti con insufficienza emodinamica, edema o ipoproteinemia

Prima di ciascuna infusione di Removab, vanno determinati il volume di sangue, le proteine ematiche, la pressione arteriosa, il polso e la funzione renale. **Condizioni quali ipovolemia, ipoproteinemia, ipotensione, scompenso circolatorio e disfunzione renale acuta devono essere corrette prima di ogni infusione di Removab.**

#### Insufficienza epatica o trombosi / ostruzione della vena porta

Non sono stati oggetto di studio i pazienti con insufficienza epatica di grado superiore a moderato e/o con metastasi a carico di più del 70% del fegato e/o trombosi/ostruzione della vena porta. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Insufficienza renale

Non sono stati oggetto di studio i pazienti con insufficienza renale di grado superiore a lieve. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Sistema di perfusione

Per la somministrazione di Removab devono essere utilizzati esclusivamente i materiali seguenti:

- siringhe in polipropilene da 50 ml
- tubo per perfusione in polietilene con diametro interno di 1 mm e lunghezza di 150 cm
- valvole per infusione /connettori a Y in policarbonato
- cateteri in poliuretano o poliuretano rivestito in silicone

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di catumaxomab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Removab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Non è noto se catumaxomab/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Removab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Removab sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Removab altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che manifestano sintomi correlati all'infusione vanno invitati a non guidare e non utilizzare macchinari fino alla regressione della sintomatologia.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### a) Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza generale di Removab è caratterizzato dai sintomi e dalle reazioni gastrointestinali correlati al rilascio delle citochine.

Le reazioni correlate al rilascio delle citochine, quali febbre, brividi, nausea e vomito sono reazioni comunemente riportate di intensità 1 e 2 della scala CTCAE (US National Cancer Institute, versione 4.0). Questi sintomi riflettono il meccanismo d'azione del catumaxomab e sono in genere completamente reversibili. La SIRS, una combinazione di tachicardia, febbre e/o dispnea con intensità potenzialmente pericolosa per la vita, viene osservata meno comunemente, si sviluppa entro 24 ore dall'infusione di Removab e si risolve con il trattamento sintomatico.

Le reazioni gastrointestinali, quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea sono molto comuni e compaiono per lo più con intensità 1 o 2 della scala CTCAE, ma sono stati anche osservati con intensità più elevata, e rispondono a un adeguato trattamento sintomatico.

Il profilo di sicurezza di catumaxomab con un tempo di infusione di 3h anziché 6h è generalmente paragonabile per natura, frequenza e gravità. Con una somministrazione di 3h è stato osservato un aumento della frequenza di alcune reazioni avverse, tra cui brividi e ipotensione (grado 1 / 2), diarrea (tutti i gradi) e affaticamento (grado 1 / 2).

### b) Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sotto elencate derivano da un'analisi integrata della sicurezza, comprendente 12 studi clinici. 728 pazienti avevano ricevuto Removab per via intraperitoneale, 293 pazienti come infusione di 6 ore e 435 pazienti come infusione di 3 ore.

Nella tabella 1, sono elencate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza vengono definiti come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabella 1 Reazioni avverse riportate nei pazienti che ricevono il trattamento con catumaxomab**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<i>Comune</i>	Infezione.
<i>Non comune</i>	Eritema indurato*, infezione correlata al dispositivo*.
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Comune</i>	Anemia*, linfopenia, leucocitosi, neutrofilia.
<i>Non comune</i>	Trombocitopenia*, coagulopatia*.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Comune</i>	Sindrome da rilascio di citochine*, ipersensibilità*.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
<i>Comune</i>	Riduzione dell'appetito* / anoressia, disidratazione*, ipokaliemia, ipoalbuminemia, iponatriemia*, ipocalcemia*, ipoproteinemia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<i>Comune</i>	Ansia, insonnia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro.
<i>Non comune</i>	Convulsioni*.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<i>Comune</i>	Vertigini.
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Comune</i>	Tachicardia*, incl. tachicardia sinusale.
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Comune</i>	Ipotensione*, ipertensione*, rossore.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune</i>	Dispnea*, effusione pleurica*, tosse.
<i>Non comune</i>	Embolia polmonare*, ipossia*.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Molto comune</i>	Dolore addominale*, nausea*, vomito*, diarrea*.
<i>Comune</i>	Stipsi*, dispepsia, distensione addominale, sub-ileo*, flatulenza, disturbi gastrici, ileo*, malattia da reflusso gastroesofageo, bocca secca.
<i>Non comune</i>	Emorragia gastrointestinale*, ostruzione intestinale*.
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Comune</i>	Colangite*, iperbilirubinemia.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Comune</i>	Eruzione cutanea*, eritema*, iperidrosi, prurito.
<i>Non comune</i>	Reazione cutanea*, dermatite allergica*.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Comune</i>	Dolore dorsale, mialgia, artralgia.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Comune</i>	Proteinuria.
<i>Non comune</i>	Insufficienza renale acuta*.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Molto comune</i>	Piressia*, affaticamento*, brividi*.
<i>Comune</i>	Dolore, astenia*, <u>sindrome da risposta infiammatoria sistemica*</u> , edema incl. edema periferico*, deterioramento dello stato di salute fisica generale*, dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere*, eritema del sito del catetere.
<i>Non comune</i>	Stravasamento*, infiammazione del sito di applicazione*.

\* riportati anche come reazioni avverse gravi.  
sottolineato: vedere paragrafo c)

### c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono valide le seguenti definizioni dei criteri CTCAE del National Cancer Institute, USA (versione 4.0):

grado 1 CTCAE = lieve, grado 2 CTCAE = moderato, grado 3 CTCAE = grave, grado 4 CTCAE = pericolo di vita.

#### *Sintomi con elevata intensità correlati al rilascio di citochine*

Nel 5,1% dei pazienti, la piressia ha raggiunto un'intensità di 3 sulla scala CTCAE, come anche nel caso della sindrome da rilascio di citochine (1,0%), brividi (0,8%), nausea (3,4%), vomito (4,4%), dispnea (1,6%) e ipo/ipertensione (2,1% / 0,8%). In un paziente (0,1%) la dispnea e in 3 pazienti (0,4%) l'ipotensione sono state riportate al grado 4 di intensità CTCAE. Il dolore e la piressia possono essere ridotti o evitati con la premedicazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)*

Nel 3,8% dei pazienti sono stati osservati sintomi di SIRS entro 24 ore dopo l'infusione di Removab. In tre pazienti (0,4%), si è osservata un'intensità di grado 4 CTCAE. Tali reazioni sono regredite in seguito al trattamento sintomatico.

#### *Dolore addominale*

Nel 43,7% dei pazienti, tra le reazioni avverse è stato riportato dolore addominale, che ha raggiunto il grado 3 nell'8,2% dei pazienti, ma è regredito in seguito a trattamento sintomatico.

#### *Enzimi epatici*

Aumenti transitori degli enzimi epatici sono stati osservati comunemente dopo la somministrazione di Removab. In genere, le alterazioni dei parametri di laboratorio non sono state clinicamente rilevanti e nella maggior parte dei casi i valori sono tornati ai livelli basali dopo il termine del trattamento.

Solo in caso di aumenti clinicamente rilevanti o persistenti devono essere prese in considerazione ulteriori indagini diagnostiche o una terapia.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. I pazienti trattati con dosi di catumaxomab superiori alle dosi raccomandate hanno manifestato reazioni avverse più gravi (grado 3).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali; codice ATC: L01XC09

#### Meccanismo d'azione

Catumaxomab è un anticorpo monoclonale trifunzionale ibrido ratto-topo, diretto specificamente contro la molecola di adesione delle cellule epiteliali (EpCAM) e l'antigene CD3.

L'antigene EpCAM è sovraespresso nella maggior parte dei carcinomi (Tabella 2). CD3 è espresso sulle cellule T mature come componente del recettore delle cellule T. Un terzo sito di legame funzionale nella regione Fc di catumaxomab consente l'interazione con cellule immunitarie accessorie tramite il recettore Fcγ.

Grazie alle capacità di legame di catumaxomab, cellule tumorali, cellule T e cellule immunitarie accessorie vengono a trovarsi a stretto contatto. In tal modo viene indotta una reazione immunologica congiunta diretta contro le cellule tumorali e comprendente svariati meccanismi d'azione, quali attivazione delle cellule T, citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (ADCC), citotossicità mediata da complemento (CDC) e fagocitosi. Ne risulta la distruzione delle cellule tumorali.

**Tabella 2** Espressione di EpCAM nei più significativi tipi di cancro che provocano ascite

Tipo di cancro	Dati di letteratura		Dati retrospettivi dallo studio IP-CAT-AC-03
	Percentuale di tumori esprimenti EpCAM	Percentuale di effusioni EpCAM-positivo	Percentuale di effusioni EpCAM-positivo
Ovarico	90-92	79-100	98
Gastrico	96	75-100	100
Colon	100	87-100	100
Pancreatico	98	83-100	80
Mammella	45*-81	71-100	86
Endometrio	94	100	100

\*= cancro lobulare della mammella

### Effetti farmacodinamici

L'attività antitumorale di catumaxomab è stata dimostrata *in vitro* e *in vivo*. Una lisi efficace delle cellule tumorali mediata da catumaxomab è stata osservata *in vitro* nei confronti di cellule target ad alta e bassa espressione dell'antigene EpCAM, indipendentemente dal tipo di tumore primario. L'attività antitumorale *in vivo* di catumaxomab è stata confermata in un modello di topo immunologicamente compromesso di carcinoma ovarico, nel quale lo sviluppo tumorale è stato ritardato tramite trattamento intraperitoneale con catumaxomab e cellule mononucleate da sangue umano periferico.

### Efficacia clinica

L'efficacia di catumaxomab è stata dimostrata in due studi clinici di fase III.

#### IP-REM-AC-01

Studio clinico pivotal a due bracci, randomizzato, in aperto, di fase II/III, condotto su 258 pazienti con ascite maligna sintomatica dovuta a carcinomi EpCAM-positivi, 170 dei quali sono stati randomizzati al trattamento con catumaxomab. In tale studio, il trattamento con paracentesi più catumaxomab è stato confrontato *versus* la sola paracentesi (controllo).

Catumaxomab è stato somministrato ai pazienti per i quali una terapia standard non era disponibile o non era più attuabile e che presentavano uno stato di *performance* di Karnofsky di almeno 60. Catumaxomab è stato somministrato tramite quattro infusioni intraperitoneali a dosi crescenti di 10, 20, 50 e 150 microgrammi, rispettivamente nei giorni 0, 3, 7 e 10 (vedere paragrafo 4.2). Nello studio *pivotal* IP-REM-AC-01, il 98,1% dei pazienti è stato ricoverato per un tempo mediano di 11 giorni.

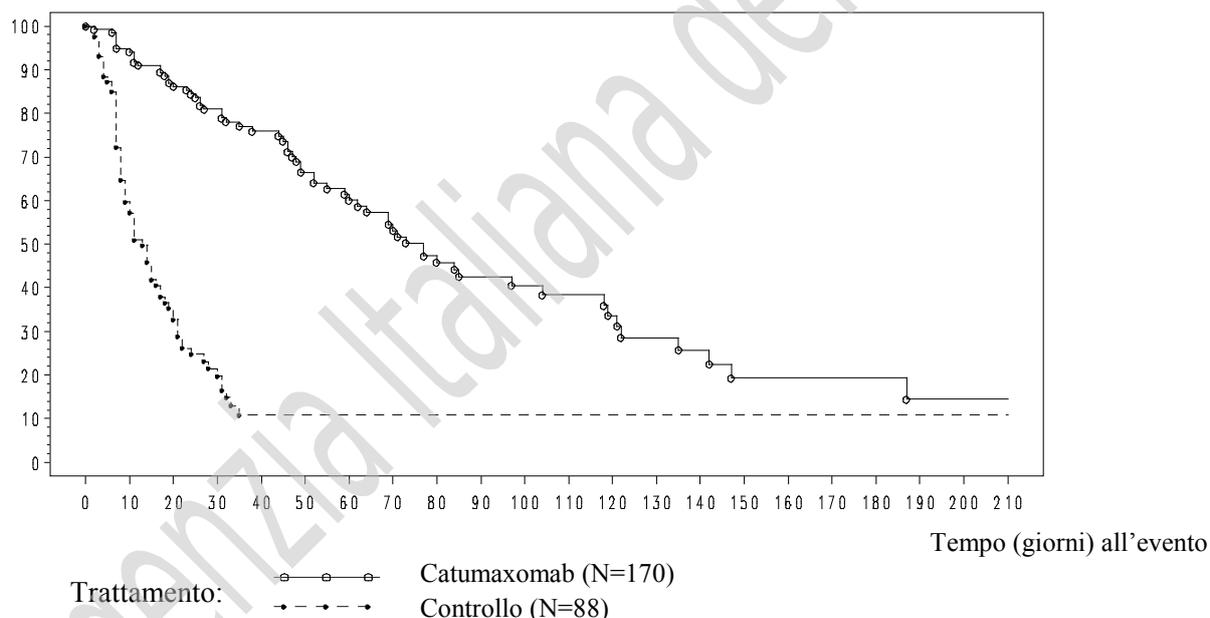
In questo studio, l'*endpoint* di efficacia primario è stata la sopravvivenza senza paracentesi, un *endpoint* composito definito come il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria oppure al decesso, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. I risultati relativi alla sopravvivenza senza paracentesi e al tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria in termini di mediane e rapporti di rischio sono riportati nella Tabella 3. Le stime di Kaplan-Meier per il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria sono riportate nella Figura 1.

**Tabella 3 Risultati di efficacia (sopravvivenza senza paracentesi e tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria) dello studio IP-REM-AC-01**

Variabile	Paracentesi + catumaxomab (N=170)	Paracentesi (controllo) (N=88)
<b>Sopravvivenza senza paracentesi</b>		
Sopravvivenza mediana senza paracentesi (giorni)	44	11
IC 95% per la mediana (giorni)	[31; 49]	[9; 16]
valore p (log-rank test)	< 0,0001	
Rapporto di rischio (hazard ratio, HR)	0,310	
IC 95% CI per HR	[0,228; 0,423]	
<b>Tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria</b>		
Tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica necessaria (giorni)	77	13
IC 95% per la mediana (giorni)	[62;104]	[9; 17]
valore p (log-rank test)	< 0,0001	
Rapporto di rischio (hazard ratio, HR)	0,169	
IC 95% per HR	[0,114; 0,251]	

**Figura 1 Stime di Kaplan-Meier per il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria nello studio IP-REM-AC-01**

Probabilità stimata di non essere sottoposto a paracentesi (%)



N: numero di pazienti in un gruppo di trattamento.

L'efficacia del trattamento con paracentesi e catumaxomab nei pazienti con ascite maligna dovuta a carcinomi EpCAM-positivi è stata superiore in misura statisticamente significativa all'efficacia della sola paracentesi in termini di sopravvivenza senza paracentesi e tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria.

Dopo il completamento dello studio, i pazienti sono stati seguiti fino al decesso, allo scopo di determinare la sopravvivenza generale (Tabella 4).

**Tabella 4 Sopravvivenza generale dello studio IP-REM-AC-01 nella fase post-studio**

	<b>Paracentesi + catumaxomab (N=170)</b>	<b>Paracentesi (controllo) (N=88)</b>
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR)	0,798	
IC 95% per HR	[0,606; 1,051]	
Tasso di sopravvivenza a 6 mesi	27,5%	17,1%
Tasso di sopravvivenza a 1 anno	11,4%	2,6%
Sopravvivenza generale mediana (giorni)	72	71
IC 95% per la mediana (giorni)	[61; 98]	[54; 89]
valore p ( <i>log-rank test</i> )	0,1064	

Complessivamente, 45 pazienti su 88 (51%) del braccio di controllo sono passati al trattamento attivo con catumaxomab.

#### IP-CAT-AC-03

In questo studio confirmatorio a due bracci, randomizzato, in aperto, di fase IIIb, condotto in 219 pazienti affetti da carcinoma epiteliale con ascite maligna sintomatica e necessità di paracentesi terapeutica, è stato analizzato il trattamento con catumaxomab più premedicazione con 25 mg di prednisolone vs. il solo catumaxomab. Catumaxomab è stato somministrato con quattro infusioni i.p. a velocità costante, della durata di 3 ore, a dosi di 10, 20, 50 e 150 microgrammi nei giorni 0, 3, 7 e 10, rispettivamente, in entrambi i gruppi. La popolazione di pazienti è stata paragonabile a quella dello studio pivotal.

Per valutare l'effetto della premedicazione con prednisolone sulla sicurezza ed efficacia sono stati esaminati l'endpoint primario di sicurezza "punteggio composito di sicurezza" e l'endpoint co-primario di efficacia "sopravvivenza senza paracentesi".

Con il punteggio composito di sicurezza sono state valutate, in entrambi i gruppi di trattamento, la frequenza e la gravità delle principali reazioni avverse note: piressia, nausea, vomito e dolore addominale. La somministrazione di prednisolone come premedicazione non ha ridotto tali reazioni avverse.

L'endpoint primario di efficacia, la sopravvivenza senza paracentesi, è stato un endpoint composito definito come il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria o al decesso, a seconda di quale evento si verificasse per primo (come nello studio pivotal).

**Tabella 5 Risultati di efficacia (sopravvivenza senza paracentesi e tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria) dello studio IP-CAT-AC-03]**

Variabile	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Popolazione complessiva (N=219)
<b>Sopravvivenza senza paracentesi</b>			
Sopravvivenza mediana senza paracentesi (giorni)	30	37	35
IC 95% per la mediana (giorni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
valore p Analisi univariata (log-rank test)	0,402		
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolone)	1,130		
IC 95% per HR	[0,845; 1,511]		
<b>Tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria</b>			
Tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica necessaria (giorni)	78	102	97
IC 95% per la mediana (giorni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
valore p Analisi univariata (log-rank test)	0,599		
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolone)	0,901		
IC 95% per HR	[0,608; 1,335]		

È stato valutato un endpoint secondario di efficacia relativo alla sopravvivenza globale (Tabella 6).

**Tabella 6 Sopravvivenza globale dello studio IP-CAT-AC-03 nella fase post-studio**

	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Popolazione complessiva (N=219)
Sopravvivenza generale mediana (giorni)	124	86	103
IC 95% per la mediana (giorni)	[97.0; 169.0]	[72.0; 126.0]	[82; 133]
valore p ( <i>log-rank test</i> )	0.186		
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolone)	1.221		
IC 95% per HR	[0.907 ;1.645]		

#### Immunogenicità

L'induzione di anticorpi umani anti-murini (topo e/o ratto) (HAMA/HARA) è un effetto intrinseco degli anticorpi monoclonali murini. I dati attuali su catumaxomab, ottenuti nello studio *pivotal*, mostrano che solo il 5,6% dei pazienti (7/124 pazienti) era HAMA-positivo prima della quarta infusione. Gli HAMA erano presenti nel 94% dei pazienti un mese dopo l'ultima infusione di catumaxomab. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

I pazienti che hanno sviluppato HAMA 8 giorni dopo il trattamento con catumaxomab hanno mostrato un migliore esito clinico, misurato mediante sopravvivenza senza paracentesi, tempo alla successiva paracentesi e sopravvivenza generale, rispetto ai pazienti HAMA-negativi.

In uno studio di fattibilità relativo a un secondo ciclo di infusioni i.p. con dosi di 10, 20, 50 e 150 microgrammi di catumaxomab, condotto in 8 pazienti con ascite maligna da carcinoma (IP-CAT-AC-04), l'ADA è stata rilevabile allo screening in tutti i campioni di ascite e plasma disponibili. I pazienti sono rimasti ADA-positivi durante le fasi di trattamento e di follow-up. Nonostante i valori ADA preesistenti, tutti i pazienti hanno ricevuto tutte e quattro le infusioni di catumaxomab. Il tempo mediano di sopravvivenza senza paracentesi era 47,5 giorni, il tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica 60,0 giorni e la sopravvivenza globale mediana 406,5 giorni. Tutti i pazienti hanno

manifestato sintomi correlati al meccanismo d'azione di catumaxomab con un profilo di sicurezza paragonabile in natura a quanto riscontrato nel primo ciclo di trattamento i.p. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di catumaxomab durante e dopo quattro infusioni intraperitoneali di 10, 20, 50 e 150 microgrammi di catumaxomab sono state studiate in 13 pazienti con ascite maligna sintomatica dovuta a carcinomi EpCAM-positivi.

La variabilità tra i soggetti è stata elevata. La media geometrica della  $C_{max}$  plasmatica è stata di approssimativamente 0,5 ng/ml (intervallo compreso tra 0 e 2,3) e la media geometrica dell'AUC plasmatica è stata approssimativamente di 1,7 giorno\*ng/ml (intervallo compreso tra  $\leq$  LLOQ (limite inferiore di quantificazione) e 13,5). La media geometrica dell'emivita di eliminazione plasmatica terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) è stata approssimativamente di 2,5 giorni (intervallo compreso tra 0,7 e 17).

Catumaxomab è stato rilevabile nel liquido ascitico e nel plasma. Nella maggior parte dei pazienti, le concentrazioni sono aumentate con l'aumento del numero delle infusioni e delle dosi somministrate. I livelli plasmatici hanno mostrato una tendenza alla diminuzione dopo il raggiungimento di un massimo dopo ogni dose.

### Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi al riguardo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di catumaxomab in modelli animali non ha rivelato segni di tossicità acuta anomala o correlata al farmaco o segni di intolleranza locale nella sede di iniezione/infusione. Tuttavia, questi riscontri sono di rilievo limitato a causa dell'alta specie-specificità di catumaxomab.

Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato  
Acido citrico monoidrato  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

#### *Dopo diluizione*

Dopo la preparazione, la soluzione per infusione è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a 2 °C – 8 °C e per 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente,

l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2 °C – 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,1 ml di concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita (vetro di tipo I, siliconizzato) con tappo a stantuffo (gomma bromobutile) e sistema luer lock (polipropilene siliconizzato e policarbonato) con capsula di chiusura (gomma stirene-butadiene) con cannula; confezione da 1 siringa.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

##### Materiali ed equipaggiamenti necessari

Per la diluizione e la somministrazione di Removab devono essere utilizzati i materiali seguenti, perché Removab è compatibile esclusivamente con:

- siringhe in polipropilene da 50 ml
- tubo per perfusione in polietilene con diametro interno di 1 mm e lunghezza di 150 cm
- valvole per infusione /connettori a Y in policarbonato
- cateteri in poliuretano o poliuretano rivestito in silicone

Inoltre, sono necessarie:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- pompa per perfusione di precisione

##### Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

Removab deve essere preparato, con le necessarie tecniche asettiche, da parte di un operatore sanitario. La superficie esterna della siringa preriempita non è sterile.

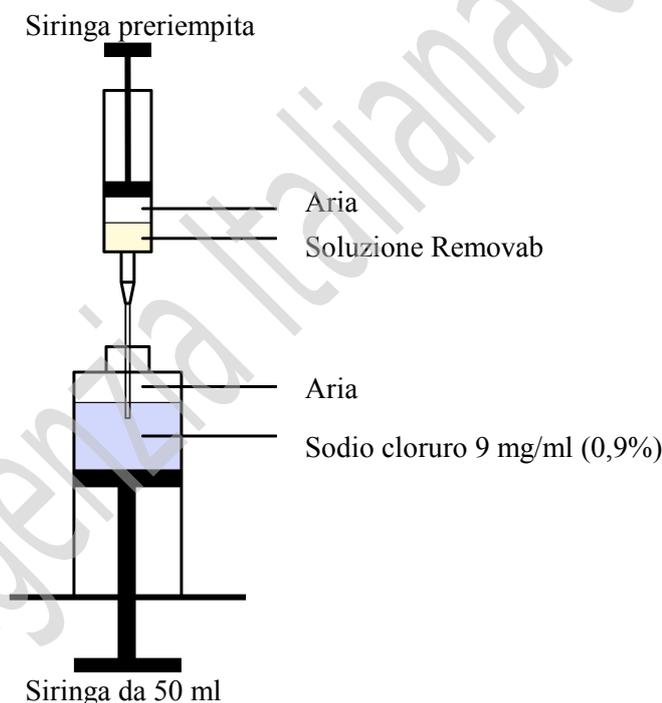
- A seconda della dose, la quantità necessaria di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) viene prelevata con una siringa da 50 ml (Tabella 7).
- Almeno 3 ml aggiuntivi di aria vengono inclusi nella siringa da 50 ml.
- La capsula di chiusura dalla siringa preriempita di Removab viene rimossa, tenendo la punta della siringa rivolta verso l'alto.
- La cannula in dotazione alla siringa preriempita di Removab viene collegata. Per ogni siringa si utilizza una cannula nuova.
- La cannula della siringa preriempita viene inserita nell'apertura della siringa da 50 ml, in modo tale che la cannula sia immersa nella soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
- L'intero contenuto della siringa preriempita (Removab concentrato più aria) viene iniettato direttamente nella soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- Lo stantuffo NON DEVE essere represso per risciacquare la siringa preriempita, al fine di evitare contaminazioni e garantire il rilascio del volume corretto.
- La siringa da 50 ml viene tappata e la soluzione viene miscelata agitando delicatamente. Le bolle d'aria vengono eliminate dalla siringa da 50 ml.

- L'etichetta rimovibile, posta sul lato interno della confezione di cartone di Removab e recante la dicitura "Removab diluito, Solo per uso intraperitoneale." deve essere attaccata sulla siringa da 50 ml contenente la soluzione diluita di Removab per infusione intraperitoneale. È una misura precauzionale per garantire che Removab sia infuso esclusivamente per via intraperitoneale.
- La siringa da 50 ml viene inserita nella pompa per infusione.

**Tabella 7 Preparazione della soluzione Removab per infusione intraperitoneale**

Infusione numero / dose	Numero di siringhe preriempite Removab		Volume totale di Removab concentrato per soluzione per infusione	Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)	Volume di somministrazione e finale
	Siringa preriempita da 10 microgrammi	Siringa preriempita da 50 microgrammi			
1 <sup>a</sup> infusione 10 microgrammi	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 <sup>a</sup> infusione 20 microgrammi	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 <sup>a</sup> infusione 50 microgrammi		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 <sup>a</sup> infusione 150 microgrammi		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**Figura 2 Rappresentazione del trasferimento di Removab dalla siringa preriempita alla siringa da 50 ml**



#### Modo di somministrazione

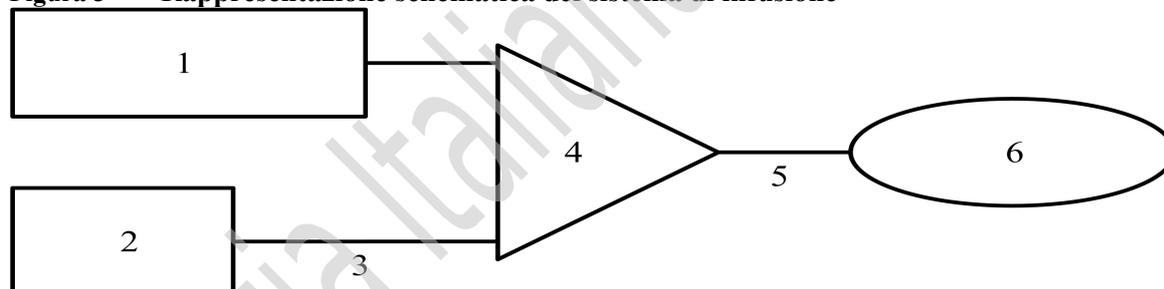
Il catetere per somministrazione intraperitoneale deve essere posizionato sotto guida ecografica da parte di un medico esperto in procedure di somministrazione intraperitoneale. Il catetere è destinato al drenaggio dell'ascite e all'infusione di Removab diluito e soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Si raccomanda di lasciare il catetere nella cavità addominale per l'intera durata del trattamento. Il giorno successivo all'ultima infusione, il catetere può essere rimosso.

Prima di ogni somministrazione di Removab, il liquido ascitico deve essere drenato fino all'arresto del flusso spontaneo o alla riduzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.4). Successivamente, prima di ogni somministrazione di Removab, devono essere infusi 500 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per favorire la distribuzione dell'anticorpo nella cavità addominale.

Removab deve essere somministrato per via intraperitoneale per un tempo di infusione di almeno 3 ore, tramite pompa per infusione continua, come descritto di seguito:

- La siringa da 50 ml contenente Removab soluzione per infusione diluito viene inserita nella pompa di precisione.
- Il tubo per perfusione collegato alla pompa di precisione viene riempito con Removab soluzione per infusione diluito. Deve essere utilizzato un tubo per perfusione dal diametro interno di 1 mm e dalla lunghezza di 150 cm.
- Il tubo per perfusione viene collegato alla connessione a Y.
- Contemporaneamente a ogni somministrazione di Removab, vengono infusi 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) tramite valvola per infusione / connessione a Y nell'estremità di perfusione del catetere.
- La velocità della pompa viene regolata in base al volume da somministrare e al tempo di infusione programmato.
- Quando la siringa da 50 ml che contiene la soluzione per infusione diluita di Removab è vuota, viene sostituita da una siringa da 50 ml contenente 20 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) fino alla fine del tempo di infusione programmato, per eliminare il volume morto nell'estremità di perfusione (circa 2 ml) in condizioni immutate. La rimanente soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) può essere eliminata.
- Il catetere viene chiuso fino all'infusione successiva.
- Un drenaggio dell'ascite fino all'arresto del flusso spontaneo viene eseguito il giorno successivo all'ultima infusione. Successivamente, il catetere può essere rimosso.

**Figura 3 Rappresentazione schematica del sistema di infusione**



- 1 250 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Removab soluzione per infusione i.p.**
- 3 Tubo per perfusione (diametro interno 1 mm, lunghezza 150 cm)**
- 4 Valvola di infusione**
- 5 Estremità di perfusione**
- 6 Catetere**

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/512/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Removab 50 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 50 microgrammi di catumaxomab\* in 0,5 ml di soluzione, corrispondenti a 0,1 mg/ml.

\*anticorpo monoclonale IgG2 ibrido ratto-topo prodotto in una linea cellulare di ibridoma ibrido ratto-topo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Removab è indicato per il trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Removab deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'impiego degli agenti antineoplastici.

Si raccomanda un monitoraggio adeguato del paziente dopo il termine dell'infusione di Removab. Nello studio *pivotal* i pazienti sono stati monitorati per 24 h dopo ogni infusione.

Prima dell'infusione intraperitoneale si raccomanda la premedicazione con analgesici / antipiretici / antiflogistici non steroidei (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Lo schema posologico di Removab comprende le seguenti quattro infusioni intraperitoneali:

1 <sup>a</sup> dose	10 microgrammi il giorno 0
2 <sup>a</sup> dose	20 microgrammi il giorno 3
3 <sup>a</sup> dose	50 microgrammi il giorno 7
4 <sup>a</sup> dose	150 microgrammi il giorno 10

Removab va somministrato come infusione intraperitoneale a velocità costante, con un tempo di infusione di almeno 3 ore. Negli studi clinici, sono stati esaminati tempi di infusione di 3 ore e di 6 ore. Per la prima delle quattro dosi può essere preso in considerazione un tempo di infusione di 6 ore, a seconda delle condizioni di salute del paziente.

Tra un giorno di infusione e il successivo deve intercorrere un intervallo di almeno due giorni di calendario senza infusioni. L'intervallo tra le infusioni può essere prolungato in caso di reazioni avverse di rilievo. La durata complessiva del trattamento non deve superare 20 giorni. Negli studi clinici non sono state esaminate dosi ridotte di Removab.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza epatica*

Non sono stati oggetto di studio i pazienti con insufficienza epatica di grado superiore a moderato e/o con metastasi in più del 70% del fegato e/o trombosi/ostruzione della vena porta. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Insufficienza renale*

Non sono stati studiati pazienti con insufficienza renale di grado superiore a lieve. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Etnia*

Negli studi clinici non sono stati inclusi pazienti di origine non caucasica.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Removab nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Removab deve essere somministrato esclusivamente tramite **infusione intraperitoneale**.

Removab **non deve** essere somministrato in bolo intraperitoneale o tramite qualsiasi altra via di somministrazione. Per le informazioni sul sistema di perfusione da usare, vedere paragrafo 4.4.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale*

Prima della somministrazione di Removab, il concentrato per soluzione per infusione viene diluito in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La soluzione per infusione Removab diluita viene somministrata per via intraperitoneale come infusione a velocità costante, usando un'adeguata pompa per infusione continua.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a proteine murine (di ratto e/o topo).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Removab **non deve** essere somministrato in bolo o tramite qualsiasi altra via diversa da quella intraperitoneale.

#### Sintomi correlati al rilascio di citochine

Siccome il legame di catumaxomab alle cellule immunitarie e alle cellule tumorali induce il rilascio di citochine proinfiammatorie e citotossiche, durante e dopo la somministrazione di Removab sono stati segnalati molto comunemente sintomi clinici correlati al rilascio di citochine, quali febbre, nausea, vomito e brividi (vedere paragrafo 4.8). Comunemente si osservano dispnea e ipo/ipertensione. Negli studi clinici condotti su pazienti con ascite maligna, prima dell'infusione di Removab sono stati somministrati di routine 1.000 mg di paracetamolo per via endovenosa per il controllo di dolore e piresia. Nonostante tale premedicazione, i pazienti hanno manifestato le reazioni avverse descritte sopra, con intensità fino al grado 3 dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* del National Cancer Institute, USA, versione 3.0. Si raccomanda una premedicazione standard alternativa o addizionale con analgesici / antipiretici / antiflogistici non steroidei.

La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS*), che può a sua volta manifestarsi comunemente a causa del meccanismo d'azione di catumaxomab, si sviluppa, generalmente, entro 24 ore dopo l'infusione di Removab con sintomi quali febbre, tachicardia, tachipnea e leucocitosi (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio sono indicate una terapia o una premedicazione standard, ad es. con analgesici / antipiretici / antiflogistici non steroidei.

#### Dolore addominale

Tra le reazioni avverse è stato comunemente riportato dolore addominale. Tale effetto transitorio è considerato, in parte, una conseguenza della somministrazione per via intraperitoneale.

#### Stato di performance e BMI

Prima della terapia con Removab è richiesto un buono stato di *performance*, espresso da un indice di massa corporea (BMI) >17 (da determinarsi dopo il drenaggio del liquido ascitico) e da un indice di Karnofsky >60.

#### Infezioni acute

In presenza di fattori che interferiscono con il sistema immunitario, in particolare infezioni acute, la somministrazione di Removab non è raccomandata.

#### Drenaggio dell'ascite

La gestione appropriata del drenaggio dell'ascite è un prerequisito del trattamento con Removab, al fine di garantire la stabilità delle funzioni circolatoria e renale. Le misure intraprese devono comprendere almeno il drenaggio dell'ascite fino all'arresto del flusso spontaneo o alla riduzione dei sintomi e, se necessario, una terapia sostitutiva di supporto con cristalloidi e/o colloidi.

#### Pazienti con insufficienza emodinamica, edema o ipoproteinemia

Prima di ciascuna infusione di Removab, vanno determinati il volume di sangue, le proteine ematiche, la pressione arteriosa, il polso e la funzione renale. **Condizioni quali ipovolemia, ipoproteinemia, ipotensione, scompenso circolatorio e disfunzione renale acuta devono essere corrette prima di ogni infusione di Removab.**

#### Insufficienza epatica o trombosi / ostruzione della vena porta

Non sono stati oggetto di studio i pazienti con insufficienza epatica di grado superiore a moderato e/o con metastasi a carico di più del 70% del fegato e/o trombosi/ostruzione della vena porta. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Insufficienza renale

Non sono stati oggetto di studio i pazienti con insufficienza renale di grado superiore a lieve. Il trattamento di tali pazienti con Removab deve essere preso in considerazione solo previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### Sistema di perfusione

Per la somministrazione di Removab devono essere utilizzati esclusivamente i materiali seguenti:

- siringhe in polipropilene da 50 ml
- tubo per perfusione in polietilene con diametro interno di 1 mm e lunghezza di 150 cm
- valvole per infusione /connettori a Y in policarbonato
- cateteri in poliuretano o poliuretano rivestito in silicone

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di catumaxomab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Removab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Non è noto se catumaxomab/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Removab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Removab sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Removab altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che manifestano sintomi correlati all'infusione vanno invitati a non guidare e non utilizzare macchinari fino alla regressione della sintomatologia.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### a) Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza generale di Removab è caratterizzato dai sintomi e dalle reazioni gastrointestinali correlati al rilascio delle citochine.

Le reazioni correlate al rilascio delle citochine, quali febbre, brividi, nausea e vomito sono reazioni comunemente riportate di intensità 1 e 2 della scala CTCAE (US National Cancer Institute, versione 4.0). Questi sintomi riflettono il meccanismo d'azione del catumaxomab e sono in genere completamente reversibili. La SIRS, una combinazione di tachicardia, febbre e/o dispnea con intensità potenzialmente pericolosa per la vita, viene osservata meno comunemente, si sviluppa entro 24 ore dall'infusione di Removab e si risolve con il trattamento sintomatico.

Le reazioni gastrointestinali, quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea sono molto comuni e compaiono per lo più con intensità 1 o 2 della scala CTCAE, ma sono stati anche osservati con intensità più elevata, e rispondono a un adeguato trattamento sintomatico.

Il profilo di sicurezza di catumaxomab con un tempo di infusione di 3h anziché 6h è generalmente paragonabile per natura, frequenza e gravità. Con una somministrazione di 3h è stato osservato un aumento della frequenza di alcune reazioni avverse, tra cui brividi e ipotensione (grado 1 / 2), diarrea (tutti i gradi) e affaticamento (grado 1 / 2).

### b) Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sotto elencate derivano da un'analisi integrata della sicurezza, comprendente 12 studi clinici. 728 pazienti avevano ricevuto Removab per via intraperitoneale, 293 pazienti come infusione di 6 ore e 435 pazienti come infusione di 3 ore.

Nella tabella 1, sono elencate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza vengono definiti come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabella 1 Reazioni avverse riportate nei pazienti che ricevono il trattamento con catumaxomab**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<i>Comune</i>	Infezione.
<i>Non comune</i>	Eritema indurato*, infezione correlata al dispositivo*.
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<i>Comune</i>	Anemia*, linfopenia, leucocitosi, neutrofilia.
<i>Non comune</i>	Trombocitopenia*, coagulopatia*.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Comune</i>	Sindrome da rilascio di citochine*, ipersensibilità*.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
<i>Comune</i>	Riduzione dell'appetito* / anoressia, disidratazione*, ipokaliemia, ipoalbuminemia, iponatriemia*, ipocalcemia*, ipoproteinemia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<i>Comune</i>	Ansia, insonnia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro.
<i>Non comune</i>	Convulsioni*.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<i>Comune</i>	Vertigini.
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Comune</i>	Tachicardia*, incl. tachicardia sinusale.
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Comune</i>	Ipotensione*, ipertensione*, rossore.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune</i>	Dispnea*, effusione pleurica*, tosse.
<i>Non comune</i>	Embolia polmonare*, ipossia*.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Molto comune</i>	Dolore addominale*, nausea*, vomito*, diarrea*.
<i>Comune</i>	Stipsi*, dispepsia, distensione addominale, sub-ileo*, flatulenza, disturbi gastrici, ileo*, malattia da reflusso gastroesofageo, bocca secca.
<i>Non comune</i>	Emorragia gastrointestinale*, ostruzione intestinale*.
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<i>Comune</i>	Colangite*, iperbilirubinemia.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Comune</i>	Eruzione cutanea*, eritema*, iperidrosi, prurito.
<i>Non comune</i>	Reazione cutanea*, dermatite allergica*.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Comune</i>	Dolore dorsale, mialgia, artralgia.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Comune</i>	Proteinuria.
<i>Non comune</i>	Insufficienza renale acuta*.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Molto comune</i>	Piressia*, affaticamento*, brividi*.
<i>Comune</i>	Dolore, astenia*, <u>sindrome da risposta infiammatoria sistemica*</u> , edema incl. edema periferico*, deterioramento dello stato di salute fisica generale*, dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere*, eritema del sito del catetere.
<i>Non comune</i>	Stravasamento*, infiammazione del sito di applicazione*.

\* riportati anche come reazioni avverse gravi.  
sottolineato: vedere paragrafo c)

### c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono valide le seguenti definizioni dei criteri CTCAE del National Cancer Institute, USA (versione 4.0):

grado 1 CTCAE = lieve, grado 2 CTCAE = moderato, grado 3 CTCAE = grave, grado 4 CTCAE = pericolo di vita.

#### *Sintomi con elevata intensità correlati al rilascio di citochine*

Nel 5,1% dei pazienti, la piressia ha raggiunto un'intensità di 3 sulla scala CTCAE, come anche nel caso della sindrome da rilascio di citochine (1,0%), brividi (0,8%), nausea (3,4%), vomito (4,4%), dispnea (1,6%) e ipo/ipertensione (2,1% / 0,8%). In un paziente (0,1%) la dispnea e in 3 pazienti (0,4%) l'ipotensione sono state riportate al grado 4 di intensità CTCAE. Il dolore e la piressia possono essere ridotti o evitati con la premedicazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)*

Nel 3,8% dei pazienti sono stati osservati sintomi di SIRS entro 24 ore dopo l'infusione di Removab. In tre pazienti (0,4%), si è osservata un'intensità di grado 4 CTCAE. Tali reazioni sono regredite in seguito al trattamento sintomatico.

#### *Dolore addominale*

Nel 43,7% dei pazienti, tra le reazioni avverse è stato riportato dolore addominale, che ha raggiunto il grado 3 nell'8,2% dei pazienti, ma è regredito in seguito a trattamento sintomatico.

#### *Enzimi epatici*

Aumenti transitori degli enzimi epatici sono stati osservati comunemente dopo la somministrazione di Removab. In genere, le alterazioni dei parametri di laboratorio non sono state clinicamente rilevanti e nella maggior parte dei casi i valori sono tornati ai livelli basali dopo il termine del trattamento.

Solo in caso di aumenti clinicamente rilevanti o persistenti devono essere prese in considerazione ulteriori indagini diagnostiche o una terapia.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. I pazienti trattati con dosi di catumaxomab superiori alle dosi raccomandate hanno manifestato reazioni avverse più gravi (grado 3).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali; codice ATC: L01XC09

#### Meccanismo d'azione

Catumaxomab è un anticorpo monoclonale trifunzionale ibrido ratto-topo, diretto specificamente contro la molecola di adesione delle cellule epiteliali (EpCAM) e l'antigene CD3.

L'antigene EpCAM è sovraespresso nella maggior parte dei carcinomi (Tabella 2). CD3 è espresso sulle cellule T mature come componente del recettore delle cellule T. Un terzo sito di legame funzionale nella regione Fc di catumaxomab consente l'interazione con cellule immunitarie accessorie tramite il recettore Fcγ.

Grazie alle capacità di legame di catumaxomab, cellule tumorali, cellule T e cellule immunitarie accessorie vengono a trovarsi a stretto contatto. In tal modo viene indotta una reazione immunologica congiunta diretta contro le cellule tumorali e comprendente svariati meccanismi d'azione, quali attivazione delle cellule T, citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (ADCC), citotossicità mediata da complemento (CDC) e fagocitosi. Ne risulta la distruzione delle cellule tumorali.

**Tabella 2** Espressione di EpCAM nei più significativi tipi di cancro che provocano ascite

Tipo di cancro	Dati di letteratura		Dati retrospettivi dallo studio IP-CAT-AC-03
	Percentuale di tumori esprimenti EpCAM	Percentuale di effusioni EpCAM-positivo	Percentuale di effusioni EpCAM-positivo
Ovarico	90-92	79-100	98
Gastrico	96	75-100	100
Colon	100	87-100	100
Pancreatico	98	83-100	80
Mammella	45*-81	71-100	86
Endometrio	94	100	100

\*= cancro lobulare della mammella

### Effetti farmacodinamici

L'attività antitumorale di catumaxomab è stata dimostrata *in vitro* e *in vivo*. Una lisi efficace delle cellule tumorali mediata da catumaxomab è stata osservata *in vitro* nei confronti di cellule target ad alta e bassa espressione dell'antigene EpCAM, indipendentemente dal tipo di tumore primario. L'attività antitumorale *in vivo* di catumaxomab è stata confermata in un modello di topo immunologicamente compromesso di carcinoma ovarico, nel quale lo sviluppo tumorale è stato ritardato tramite trattamento intraperitoneale con catumaxomab e cellule mononucleate da sangue umano periferico.

### Efficacia clinica

L'efficacia di catumaxomab è stata dimostrata in due studi clinici di fase III.

#### IP-REM-AC-01

Studio clinico pivotal a due bracci, randomizzato, in aperto, di fase II/III, condotto su 258 pazienti con ascite maligna sintomatica dovuta a carcinomi EpCAM-positivi, 170 dei quali sono stati randomizzati al trattamento con catumaxomab. In tale studio, il trattamento con paracentesi più catumaxomab è stato confrontato *versus* la sola paracentesi (controllo).

Catumaxomab è stato somministrato ai pazienti per i quali una terapia standard non era disponibile o non era più attuabile e che presentavano uno stato di *performance* di Karnofsky di almeno 60. Catumaxomab è stato somministrato tramite quattro infusioni intraperitoneali a dosi crescenti di 10, 20, 50 e 150 microgrammi, rispettivamente nei giorni 0, 3, 7 e 10 (vedere paragrafo 4.2). Nello studio *pivotal* IP-REM-AC-01, il 98,1% dei pazienti è stato ricoverato per un tempo mediano di 11 giorni.

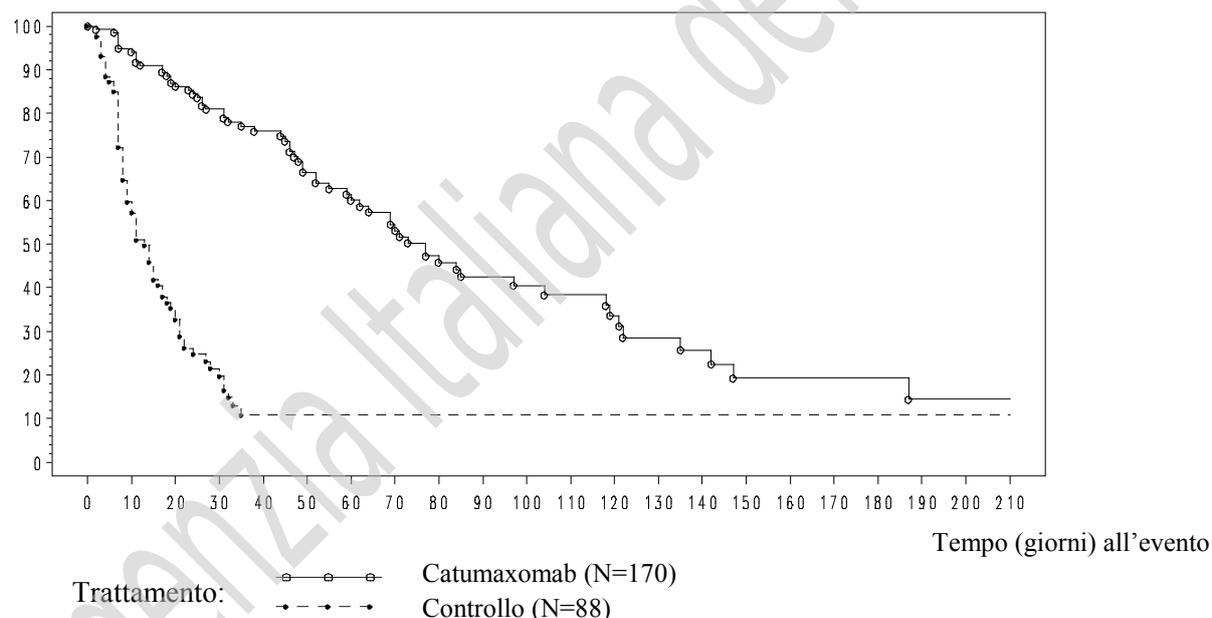
In questo studio, l'*endpoint* di efficacia primario è stata la sopravvivenza senza paracentesi, un *endpoint* composito definito come il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria oppure al decesso, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. I risultati relativi alla sopravvivenza senza paracentesi e al tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria in termini di mediane e rapporti di rischio sono riportati nella Tabella 3. Le stime di Kaplan-Meier per il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria sono riportate nella Figura 1.

**Tabella 3 Risultati di efficacia (sopravvivenza senza paracentesi e tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria) dello studio IP-REM-AC-01**

Variabile	Paracentesi + catumaxomab (N=170)	Paracentesi (controllo) (N=88)
<b>Sopravvivenza senza paracentesi</b>		
Sopravvivenza mediana senza paracentesi (giorni)	44	11
IC 95% per la mediana (giorni)	[31; 49]	[9; 16]
valore p (log-rank test)	< 0,0001	
Rapporto di rischio (hazard ratio, HR)	0,310	
IC 95% CI per HR	[0,228; 0,423]	
<b>Tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria</b>		
Tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica necessaria (giorni)	77	13
IC 95% per la mediana (giorni)	[62;104]	[9; 17]
valore p (log-rank test)	< 0,0001	
Rapporto di rischio (hazard ratio, HR)	0,169	
IC 95% per HR	[0,114; 0,251]	

**Figura 1 Stime di Kaplan-Meier per il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria nello studio IP-REM-AC-01**

Probabilità stimata di non essere sottoposto a paracentesi (%)



N: numero di pazienti in un gruppo di trattamento.

L'efficacia del trattamento con paracentesi e catumaxomab nei pazienti con ascite maligna dovuta a carcinomi EpCAM-positivi è stata superiore in misura statisticamente significativa all'efficacia della sola paracentesi in termini di sopravvivenza senza paracentesi e tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria.

Dopo il completamento dello studio, i pazienti sono stati seguiti fino al decesso, allo scopo di determinare la sopravvivenza generale (Tabella 4).

**Tabella 4 Sopravvivenza generale dello studio IP-REM-AC-01 nella fase post-studio**

	<b>Paracentesi + catumaxomab (N=170)</b>	<b>Paracentesi (controllo) (N=88)</b>
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR)	0,798	
IC 95% per HR	[0,606; 1,051]	
Tasso di sopravvivenza a 6 mesi	27,5%	17,1%
Tasso di sopravvivenza a 1 anno	11,4%	2,6%
Sopravvivenza generale mediana (giorni)	72	71
IC 95% per la mediana (giorni)	[61; 98]	[54; 89]
valore p ( <i>log-rank test</i> )	0,1064	

Complessivamente, 45 pazienti su 88 (51%) del braccio di controllo sono passati al trattamento attivo con catumaxomab.

#### IP-CAT-AC-03

In questo studio confirmatorio a due bracci, randomizzato, in aperto, di fase IIIb, condotto in 219 pazienti affetti da carcinoma epiteliale con ascite maligna sintomatica e necessità di paracentesi terapeutica, è stato analizzato il trattamento con catumaxomab più premedicazione con 25 mg di prednisolone vs. il solo catumaxomab. Catumaxomab è stato somministrato con quattro infusioni i.p. a velocità costante, della durata di 3 ore, a dosi di 10, 20, 50 e 150 microgrammi nei giorni 0, 3, 7 e 10, rispettivamente, in entrambi i gruppi. La popolazione di pazienti è stata paragonabile a quella dello studio pivotal.

Per valutare l'effetto della premedicazione con prednisolone sulla sicurezza ed efficacia sono stati esaminati l'endpoint primario di sicurezza "punteggio composto di sicurezza" e l'endpoint co-primario di efficacia "sopravvivenza senza paracentesi".

Con il punteggio composto di sicurezza sono state valutate, in entrambi i gruppi di trattamento, la frequenza e la gravità delle principali reazioni avverse note: piressia, nausea, vomito e dolore addominale. La somministrazione di prednisolone come premedicazione non ha ridotto tali reazioni avverse.

L'endpoint primario di efficacia, la sopravvivenza senza paracentesi, è stato un endpoint composto definito come il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria o al decesso, a seconda di quale evento si verificasse per primo (come nello studio pivotal).

**Tabella 5 Risultati di efficacia (sopravvivenza senza paracentesi e tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria) dello studio IP-CAT-AC-03]**

Variabile	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Popolazione complessiva (N=219)
<b>Sopravvivenza senza paracentesi</b>			
Sopravvivenza mediana senza paracentesi (giorni)	30	37	35
IC 95% per la mediana (giorni)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
valore p Analisi univariata (log-rank test)	0,402		
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolone)	1,130		
IC 95% per HR	[0,845; 1,511]		
<b>Tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria</b>			
Tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica necessaria (giorni)	78	102	97
IC 95% per la mediana (giorni)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
valore p Analisi univariata (log-rank test)	0,599		
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolone)	0,901		
IC 95% per HR	[0,608; 1,335]		

È stato valutato un endpoint secondario di efficacia relativo alla sopravvivenza globale (Tabella 6).

**Tabella 6 Sopravvivenza globale dello studio IP-CAT-AC-03 nella fase post-studio**

	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Popolazione complessiva (N=219)
Sopravvivenza generale mediana (giorni)	124	86	103
IC 95% per la mediana (giorni)	[97.0; 169.0]	[72.0; 126.0]	[82; 133]
valore p ( <i>log-rank test</i> )	0.186		
Rapporto di rischio ( <i>hazard ratio</i> , HR) (catumaxomab <i>versus</i> catumaxomab + prednisolone)	1.221		
IC 95% per HR	[0.907 ;1.645]		

#### Immunogenicità

L'induzione di anticorpi umani anti-murini (topo e/o ratto) (HAMA/HARA) è un effetto intrinseco degli anticorpi monoclonali murini. I dati attuali su catumaxomab, ottenuti nello studio *pivotal*, mostrano che solo il 5,6% dei pazienti (7/124 pazienti) era HAMA-positivo prima della quarta infusione. Gli HAMA erano presenti nel 94% dei pazienti un mese dopo l'ultima infusione di catumaxomab. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

I pazienti che hanno sviluppato HAMA 8 giorni dopo il trattamento con catumaxomab hanno mostrato un migliore esito clinico, misurato mediante sopravvivenza senza paracentesi, tempo alla successiva paracentesi e sopravvivenza generale, rispetto ai pazienti HAMA-negativi.

In uno studio di fattibilità relativo a un secondo ciclo di infusioni i.p. con dosi di 10, 20, 50 e 150 microgrammi di catumaxomab, condotto in 8 pazienti con ascite maligna da carcinoma (IP-CAT-AC-04), l'ADA è stata rilevabile allo screening in tutti i campioni di ascite e plasma disponibili. I pazienti sono rimasti ADA-positivi durante le fasi di trattamento e di follow-up. Nonostante i valori ADA preesistenti, tutti i pazienti hanno ricevuto tutte e quattro le infusioni di catumaxomab. Il tempo mediano di sopravvivenza senza paracentesi era 47,5 giorni, il tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica 60,0 giorni e la sopravvivenza globale mediana 406,5 giorni. Tutti i pazienti hanno

manifestato sintomi correlati al meccanismo d'azione di catumaxomab con un profilo di sicurezza paragonabile in natura a quanto riscontrato nel primo ciclo di trattamento i.p. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di catumaxomab durante e dopo quattro infusioni intraperitoneali di 10, 20, 50 e 150 microgrammi di catumaxomab sono state studiate in 13 pazienti con ascite maligna sintomatica dovuta a carcinomi EpCAM-positivi.

La variabilità tra i soggetti è stata elevata. La media geometrica della  $C_{max}$  plasmatica è stata di approssimativamente 0,5 ng/ml (intervallo compreso tra 0 e 2,3) e la media geometrica dell'AUC plasmatica è stata approssimativamente di 1,7 giorno\*ng/ml (intervallo compreso tra  $\leq$  LLOQ (limite inferiore di quantificazione) e 13,5). La media geometrica dell'emivita di eliminazione plasmatica terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) è stata approssimativamente di 2,5 giorni (intervallo compreso tra 0,7 e 17).

Catumaxomab è stato rilevabile nel liquido ascitico e nel plasma. Nella maggior parte dei pazienti, le concentrazioni sono aumentate con l'aumento del numero delle infusioni e delle dosi somministrate. I livelli plasmatici hanno mostrato una tendenza alla diminuzione dopo il raggiungimento di un massimo dopo ogni dose.

### Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi al riguardo.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di catumaxomab in modelli animali non ha rivelato segni di tossicità acuta anomala o correlata al farmaco o segni di intolleranza locale nella sede di iniezione/infusione. Tuttavia, questi riscontri sono di rilievo limitato a causa dell'alta specie-specificità di catumaxomab.

Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato  
Acido citrico monoidrato  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

#### *Dopo diluizione*

Dopo la preparazione, la soluzione per infusione è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a 2 °C – 8 °C e per 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente,

l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2 °C – 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita (vetro di tipo I, siliconizzato) con tappo a stantuffo (gomma bromobutile) e sistema luer lock (polipropilene siliconizzato e policarbonato) con capsula di chiusura (gomma stirene-butadiene) con cannula; confezione da 1 siringa.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

##### Materiali ed equipaggiamenti necessari

Per la diluizione e la somministrazione di Removab devono essere utilizzati i materiali seguenti, perché Removab è compatibile esclusivamente con:

- siringhe in polipropilene da 50 ml
- tubo per perfusione in polietilene con diametro interno di 1 mm e lunghezza di 150 cm
- valvole per infusione /connettori a Y in policarbonato
- cateteri in poliuretano o poliuretano rivestito in silicone

Inoltre, sono necessarie:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- pompa per perfusione di precisione

##### Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

Removab deve essere preparato, con le necessarie tecniche asettiche, da parte di un operatore sanitario. La superficie esterna della siringa preriempita non è sterile.

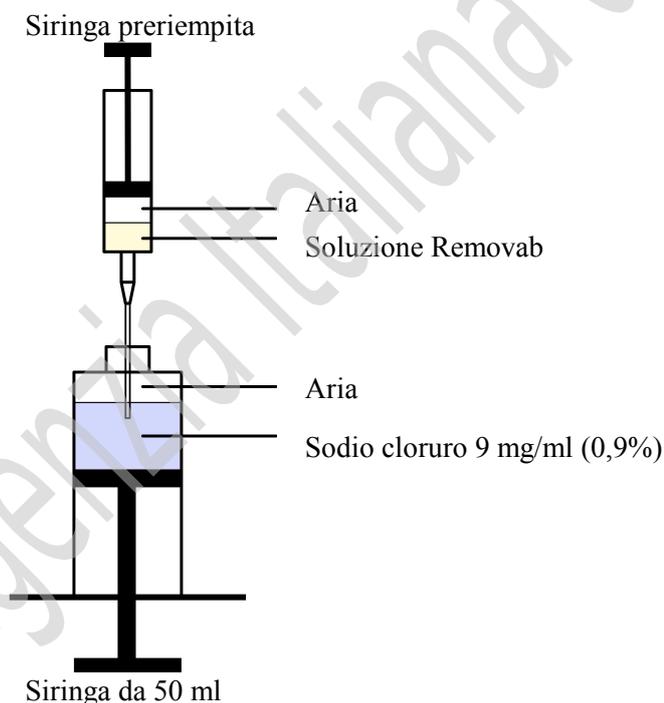
- A seconda della dose, la quantità necessaria di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) viene prelevata con una siringa da 50 ml (Tabella 7).
- Almeno 3 ml aggiuntivi di aria vengono inclusi nella siringa da 50 ml.
- La capsula di chiusura dalla siringa preriempita di Removab viene rimossa, tenendo la punta della siringa rivolta verso l'alto.
- La cannula in dotazione alla siringa preriempita di Removab viene collegata. Per ogni siringa si utilizza una cannula nuova.
- La cannula della siringa preriempita viene inserita nell'apertura della siringa da 50 ml, in modo tale che la cannula sia immersa nella soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
- L'intero contenuto della siringa preriempita (Removab concentrato più aria) viene iniettato direttamente nella soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- Lo stantuffo NON DEVE essere represso per risciacquare la siringa preriempita, al fine di evitare contaminazioni e garantire il rilascio del volume corretto.
- La siringa da 50 ml viene tappata e la soluzione viene miscelata agitando delicatamente. Le bolle d'aria vengono eliminate dalla siringa da 50 ml.

- L'etichetta rimovibile, posta sul lato interno della confezione di cartone di Removab e recante la dicitura "Removab diluito, Solo per uso intraperitoneale." deve essere attaccata sulla siringa da 50 ml contenente la soluzione diluita di Removab per infusione intraperitoneale. È una misura precauzionale per garantire che Removab sia infuso esclusivamente per via intraperitoneale.
- La siringa da 50 ml viene inserita nella pompa per infusione.

**Tabella 7 Preparazione della soluzione Removab per infusione intraperitoneale**

Infusione numero / dose	Numero di siringhe preriempite Removab		Volume totale di Removab concentrato per soluzione per infusione	Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)	Volume di somministrazione e finale
	Siringa preriempita da 10 microgrammi	Siringa preriempita da 50 microgrammi			
1 <sup>a</sup> infusione 10 microgrammi	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 <sup>a</sup> infusione 20 microgrammi	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 <sup>a</sup> infusione 50 microgrammi		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 <sup>a</sup> infusione 150 microgrammi		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

**Figura 2 Rappresentazione del trasferimento di Removab dalla siringa preriempita alla siringa da 50 ml**



#### Modo di somministrazione

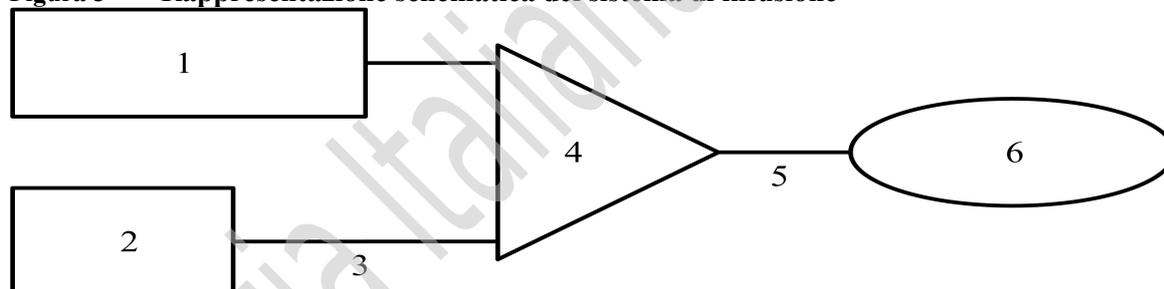
Il catetere per somministrazione intraperitoneale deve essere posizionato sotto guida ecografica da parte di un medico esperto in procedure di somministrazione intraperitoneale. Il catetere è destinato al drenaggio dell'ascite e all'infusione di Removab diluito e soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Si raccomanda di lasciare il catetere nella cavità addominale per l'intera durata del trattamento. Il giorno successivo all'ultima infusione, il catetere può essere rimosso.

Prima di ogni somministrazione di Removab, il liquido ascitico deve essere drenato fino all'arresto del flusso spontaneo o alla riduzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.4). Successivamente, prima di ogni somministrazione di Removab, devono essere infusi 500 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per favorire la distribuzione dell'anticorpo nella cavità addominale.

Removab deve essere somministrato per via intraperitoneale per un tempo di infusione di almeno 3 ore, tramite pompa per infusione continua, come descritto di seguito:

- La siringa da 50 ml contenente Removab soluzione per infusione diluito viene inserita nella pompa di precisione.
- Il tubo per perfusione collegato alla pompa di precisione viene riempito con Removab soluzione per infusione diluito. Deve essere utilizzato un tubo per perfusione dal diametro interno di 1 mm e dalla lunghezza di 150 cm.
- Il tubo per perfusione viene collegato alla connessione a Y.
- Contemporaneamente a ogni somministrazione di Removab, vengono infusi 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) tramite valvola per infusione / connessione a Y nell'estremità di perfusione del catetere.
- La velocità della pompa viene regolata in base al volume da somministrare e al tempo di infusione programmato.
- Quando la siringa da 50 ml che contiene la soluzione per infusione diluita di Removab è vuota, viene sostituita da una siringa da 50 ml contenente 20 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) fino alla fine del tempo di infusione programmato, per eliminare il volume morto nell'estremità di perfusione (circa 2 ml) in condizioni immutate. La rimanente soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) può essere eliminata.
- Il catetere viene chiuso fino all'infusione successiva.
- Un drenaggio dell'ascite fino all'arresto del flusso spontaneo viene eseguito il giorno successivo all'ultima infusione. Successivamente, il catetere può essere rimosso.

**Figura 3 Rappresentazione schematica del sistema di infusione**



- 1 250 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)**
- 2 Removab soluzione per infusione i.p.**
- 3 Tubo per perfusione (diametro interno 1 mm, lunghezza 150 cm)**
- 4 Valvola di infusione**
- 5 Estremità di perfusione**
- 6 Catetere**

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Germania

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/512/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Neovii Biotech GmbH  
Am Haag 6-7  
82166 Graefelfing  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato annualmente fino al rinnovo.

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo,

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco