ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Removab 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de catumaxomab* dans 0,5 ml de solution, ce qui correspond à 0,1 mg/ml.

* anticorps monoclonal IgG2 hybride de rat/souris produit en lignées cellulaires issues d'hybridomes rats/souris

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'utilisation de Removab est indiquée pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez les patients atteints d'un carcinome EpCAM–positif lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable.

4.2 Posologie et mode d'administration

Removab doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le domaine de l'utilisation des médicaments antinéoplasiques.

Une surveillance adéquate du patient est recommandée à l'issue de la perfusion de Removab. Lors de l'étude pivot, les patients ont été placés sous surveillance pendant 24 h après chaque perfusion.

Avant de procéder à la perfusion intrapéritonéale, un traitement préalable par des analgésiques/antipyrétiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandé (voir rubrique 4.4).

<u>Posologie</u>
L'administration de Removab doit être réalisée en quatre perfusions intrapéritonéales :
1ère dose : 10 microgrammes au jour 0
2ème dose : 20 microgrammes au jour 3
3ème dose : 50 microgrammes au jour 7
4ème dose : 150 microgrammes au jour 10

Removab doit être administré en perfusion intrapéritonéale à débit constant sur une durée d'au moins 3 heures. Lors des études cliniques, des durées de perfusion de 3 heures et 6 heures ont été évaluées. Pour la première des quatre doses, on peut, en fonction de l'état de santé du patient, envisager une durée de perfusion de 6 heures.
Une pause d'au moins deux jours calendaires sans perfusion doit être respectée entre les jours de perfusion. Ce délai entre les perfusions peut être prolongé en cas de réaction indésirable le justifiant.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 20 jours. Aucune réduction posologique de Removab n'a été étudiée au cours des essais cliniques.

Populations particulières
Insuffisance hépatique
Les patients atteints d'insuffisance hépatique plus sévère qu'une insuffisance modérée et/ou avec métastases affectant au moins 70 % du foie et/ou thrombose/obstruction de la veine porte n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par Removab ne devra être envisagé qu'après évaluation complète du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
Les patients atteints d'insuffisance rénale plus sévère qu'une insuffisance légère n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par Removab ne devra être envisagé qu'après évaluation complète du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

Groupes ethniques
Aucun patient d'origine non caucasienne n'a été inclus dans les essais cliniques.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Removab chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Removab doit être administré en **perfusion intrapéritonéale exclusivement**.
Removab **ne doit pas** être administré en bolus intrapéritonéal ou par toute autre voie d'administration.
Pour plus d'informations sur le système de perfusion à utiliser, voir la rubrique 4.4.

Précautions à prendre avant l'administration du médicament
Avant administration, la solution à diluer pour perfusion de Removab doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) selon la dose nécessaire. La solution diluée de Removab est ensuite administrée par voie intrapéritonéale en perfusion à débit constant à l'aide d'un système de pompe adéquat.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux protéines murines (de rat et/ou de souris).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Removab **ne doit pas** être administré en bolus ou par une voie d'administration autre que la voie intrapéritonéale.

Symptômes liés à la libération des cytokines
La fixation du catumaxomab sur les cellules immunitaires et tumorales déclenchant la libération de cytokines pro-inflammatoires et cytotoxiques, des symptômes cliniques liés à cette libération des cytokines, tels qu'une fièvre, des nausées, des vomissements et des frissons, ont été très fréquemment signalés pendant et après l'administration de Removab (voir rubrique 4.8). Des dyspnées et hypotensions/hypertensions sont également observées fréquemment. Lors des essais cliniques chez des patients atteints d'ascite maligne, 1 000 mg de paracétamol par voie intraveineuse ont été administrés systématiquement avant la perfusion de Removab en vue de maintenir la douleur et la pyrexie sous contrôle. En dépit de cette prémédication, certains patients ont connu des réactions indésirables telles que celles décrites ci-dessus allant jusqu'à un grade 3 sur l'échelle de classification

clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute des États-Unis, version 3.0. Une prémédication alternative ou supplémentaire par des analgésiques/antipyrétiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandée.

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), pouvant également survenir de façon fréquente en raison du mécanisme d'action du catumaxomab, apparaît en général dans les 24 heures suivant la perfusion de Removab et se manifeste par des symptômes de type fièvre, tachycardie, tachypnée et leucocytose (voir rubrique 4.8). Il convient de recourir au traitement standard ou à une prémédication pour en limiter les risques, par ex. des analgésiques/antipyrétiques/anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Douleurs abdominales
Les douleurs abdominales ont constitué une réaction indésirable fréquemment décrite. Cet effet passager a été imputé en partie à la voie d'administration intrapéritonéale.

État général du patient et IMC
Le patient doit présenter un état général suffisamment solide avant le traitement par Removab, à savoir un indice de masse corporelle (IMC) > 17 (mesuré après drainage du liquide d'ascite) et un indice de Karnofsky > 60.

Infections aiguës
L'administration de Removab n'est pas recommandée en présence de facteurs interférant avec le système immunitaire, en particulier les infections aiguës.

Drainage de l'ascite
Le drainage médical approprié de l'ascite est une condition préalable indispensable au traitement par Removab, car il permet de s'assurer que les fonctions rénales et circulatoires sont stables. Au minimum, le drainage de l'ascite devra être effectué jusqu'à interruption de l'écoulement spontané ou jusqu'au soulagement des symptômes et, si nécessaire, un traitement symptomatique de substitution à base de cristalloïdes/colloïdes pourra être administré.

Patients présentant une insuffisance hémodynamique, un œdème ou une hypoprotéinémie
Le volume sanguin, la protéinémie, la pression artérielle, le pouls et la fonction rénale doivent être évalués avant chaque perfusion de Removab. **Toute affection de type hypovolémie, hypoprotéinémie, hypotension, décompensation circulatoire ou insuffisance rénale aiguë doit être résorbée avant la perfusion de Removab.**

Insuffisance hépatique ou thrombose/obstruction de la veine porte
L'utilisation du produit en cas d'insuffisance hépatique plus sévère qu'une insuffisance modérée et/ou avec atteinte métastatique du foie à plus de 70 %, et/ou en cas de thrombose/obstruction de la veine porte n'a pas été étudiée. L'administration de Removab chez ces patients ne devra être envisagée qu'après évaluation complète du rapport bénéfice/risque.

Insuffisance rénale
L'utilisation du produit en cas d'insuffisance rénale plus sévère qu'une insuffisance légère n'a pas été étudiée. L'administration de Removab chez ces patients ne devra être envisagée qu'après évaluation complète du rapport bénéfice/risque.

Système de perfusion
Removab doit être administré exclusivement avec le matériel suivant :

- seringues de 50 ml en polypropylène
- tubulures de perfusion en polyéthylène d'un diamètre interne de 1 mm et d'une longueur de 150 cm
- valves de perfusion/raccords en Y en polycarbonate
- cathéters en polyuréthane ou polyuréthane avec revêtement en silicone

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du catumaxomab chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Removab est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement
On ne sait pas si le catumaxomab/ ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Removab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité
Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Removab sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Removab a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Il convient de conseiller aux patients avec des symptômes liés à la perfusion de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à résorption des symptômes.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité global de Removab est caractérisé par des symptômes liés à la libération des cytokines et des réactions gastro-intestinales.
Des effets indésirables liés à la libération des cytokines, tels que la fièvre, les frissons, les nausées et les vomissements, de grade 1 et 2 sur l'échelle CTCAE (du National Cancer Institute des États-Unis, version 4.0) sont très fréquemment signalés. Ces symptômes reflètent le mécanisme d'action du catumaxomab et sont, en général, totalement réversibles. Un « SRIS », associant une tachycardie, de la fièvre et/ou une dyspnée dont l'intensité peut mettre en jeu le pronostic vital, peut être observé moins fréquemment ; il apparaît dans les 24 heures suivant la perfusion de Removab et disparaît après traitement symptomatique.
Les réactions gastro-intestinales de type douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée sont très fréquentes, le plus souvent de grade 1 ou 2 sur l'échelle CTCAE, mais pouvant être de grade plus élevé, et répondent à un traitement symptomatique adéquat.
Le profil de sécurité du catumaxomab administré sur une durée de perfusion de 3 heures est généralement comparable à celui sur une durée de perfusion de 6 heures en termes de nature, fréquence et de gravité des effets indésirables. Une fréquence accrue de certains effets indésirables a été observée lors d'une administration sur 3 heures, incluant frissons et hypotension (grades 1 / 2), diarrhée (tous grades) et fatigue (grades 1 / 2).

b) Tableau listant les événements indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous sont issus d'une analyse de sécurité combinée portant sur 12 essais cliniques. Au total, 728 patients ont reçu Removab par voie intrapéritonéale, en perfusion de 6 heures chez 293 patients et de 3 heures chez 435 patients.

Le Tableau 1 présente les réactions indésirables par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Tableau 1 Effets indésirables signalés chez les patients ayant reçu un traitement par catumaxomab

Infections et infestations	
Fréquent	Infection.
Peu fréquent	Érythème induré de Bazin*, infection liée à un dispositif*.
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie*, lymphopénie, leucocytose, neutrophilie.
Peu fréquent	Thrombocytopénie*, coagulopathie*
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Syndrome de libération des cytokines*, hypersensibilité*.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit* / anorexie, déshydratation*, hypokaliémie, hypo-albuminémie, hyponatrémie*, hypocalcémie*, hypoprotéinémie.
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, insomnies.
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, étourdissements.
Peu fréquent	Convulsions*.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges.
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie*, dont tachycardie sinusale.
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension*, hypertension*, bouffées vasomotrices.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée*, épanchement pleural*, toux.
Peu fréquent	Embolie pulmonaire*, hypoxie*.
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale*, nausées*, vomissements*, diarrhée*.
Fréquent	Constipation*, dyspepsie, distension abdominale, sub-iléus*, flatulences, troubles gastriques, iléus*, reflux gastro-œsophagien, sécheresse buccale.
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale*, obstruction intestinale*.
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Angiocholite*, hyperbilirubinémie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée*, érythème*, hyperhidrose, prurit.
Peu fréquent	Réaction cutanée*,dermatite allergique*.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie, myalgie, arthralgie.
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Protéinurie.
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë*.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie*, fatigue*, frissons*.

Fréquent	Douleur, asthénie*, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)*, œdème dont œdème périphérique*, détérioration générale de l'état de santé physique*, douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, malaise*, érythème au site du cathéter.
Peu fréquent	Extravasation*, inflammation au site d'administration*

* effets également signalés parmi les réactions indésirables graves.
souligné : voir rubrique c)

c) Description de certains effets indésirables particuliers
Les définitions des critères CTCAE du National Cancer Institute des États-Unis (version 4.0) utilisés ici sont les suivantes :
Grade 1 sur l'échelle CTCAE = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = mettant en jeu le pronostic vital

Symptômes liés à la libération des cytokines d'intensités plus élevées :
Chez 5,1% des patients, la pyrexie a atteint une intensité de grade 3 sur l'échelle CTCAE, de même que le syndrome de libération des cytokines (1,0 %), les frissons (0,8%), les nausées (3,4 %), les vomissements (4,4%), la dyspnée (1,6%) et l'hypotension/hypertension (2,1% / 0,8%). Un grade 4 sur l'échelle CTCAE a été rapporté pour la dyspnée chez un patient (0,1 %) et pour une hypotension chez 3 patients (0,4 %). La prémédication peut permettre d'atténuer ou d'éviter les symptômes de douleur et de pyrexie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) :
Chez 3,8% des patients, des symptômes de SRIS ont été observés dans les 24 heures suivant la perfusion de Removab. Chez trois patients (0,4 %), une intensité de grade 4 sur l'échelle CTCAE a été observée. Ces réactions se sont résorbées avec un traitement symptomatique.

Douleur abdominale :
Chez 43,7% des patients, une réaction indésirable de type douleur abdominale a été décrite, celle-ci atteignant un grade 3 chez 8,2% des patients, mais elle s'est résorbée avec un traitement symptomatique.

Enzymes hépatiques :
Des augmentations transitoires des enzymes hépatiques ont été fréquemment observées après administration de Removab. De manière générale, les modifications des paramètres biologiques n'étaient pas cliniquement importantes et la plupart d'entre elles revenaient aux valeurs initiales après la fin du traitement.
Il convient d'envisager d'autres diagnostics ou un traitement uniquement dans le cas d'une augmentation cliniquement importante ou persistante.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Les patients ayant reçu une dose de catumaxomab supérieure à la dose recommandée ont connu des réactions indésirables plus sévères (grade 3).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autre agent antinéoplasique, anticorps monoclonal ; code ATC : L01XC09

Mécanisme d'action
Le catumaxomab est un anticorps monoclonal hybride de rat/souris trifonctionnel dirigé spécifiquement contre la molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) et l'antigène CD3.

L'antigène EpCAM est surexprimé dans la plupart des carcinomes (Tableau 2). Le CD3 est exprimé sur les lymphocytes T matures au sein du récepteur du lymphocyte T. Un troisième site de liaison fonctionnelle, au niveau du fragment Fc du catumaxomab, permet à la molécule d'interagir avec les cellules immunitaires accessoires par le biais des récepteurs Fcγ.
Grâce aux propriétés de liaison du catumaxomab, les cellules tumorales, les lymphocytes T et les cellules immunitaires accessoires se retrouvent à proximité immédiate les uns des autres. Ainsi, une réaction immunologique concertée contre les cellules tumorales est induite, faisant intervenir différents mécanismes d'action tels que l'activation des lymphocytes T, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), la cytotoxicité dépendant du complément (CDC) et la phagocytose. Ceci aboutit à la destruction des cellules tumorales.

Tableau 2 Expression de l'antigène EpCAM dans les principales ascites à l'origine de différents types de cancer

	Données dans la littérature		**Données rétrospectives issues de l'étude IP-CAT-AC-03**
Type de cancer	**Pourcentage de tumeurs exprimant l'antigène EpCAM**	**Pourcentage des effusions EpCAM-positives**	**Pourcentage des effusions EpCAM-positives**
Cancer des ovaires	90-92	79-100	98
Cancer de l'estomac	96	75-100	100
Cancer du colon	100	87-100	100
Cancer du pancréas	98	83-100	80
Cancer du sein	45*-81	71-100	86
Cancer de l'endomètre	94	100	100

*= cancer du sein lobulaire

Effets pharmacodynamiques
L'activité anti-tumorale du catumaxomab a été démontrée *in vitro* et *in vivo*. Une destruction efficace des cellules tumorales par le biais du catumaxomab a été observée *in vitro* sur les cellules cibles présentant un faible ou fort niveau d'expression de l'antigène EpCAM, indépendamment du type de tumeur primaire. L'activité anti-tumorale *in vivo* du catumaxomab a été confirmée chez un modèle de souris immunodéprimé de carcinome ovarien, le développement tumoral ayant été retardé grâce au traitement intrapéritonéal par le catumaxomab, ainsi que sur des cellules mononucléaires de sang périphérique humain.

Efficacité clinique
L'efficacité du catumaxomab a été démontrée dans deux études cliniques de phase III.

IP-REM-AC-01
Une étude clinique pivot ouverte, randomisée, à deux bras, de phase II/III, menée chez 258 patients atteints d'ascite maligne symptomatique due à un carcinome EpCAM–positif, dont 170 ont été affectés par randomisation au groupe traité par le catumaxomab. Cette étude a comparé la paracentèse plus le catumaxomab à la paracentèse seule (groupe témoin).

Le catumaxomab a été administré chez des patients pour lesquels le traitement standard n'était pas disponible ou chez lesquels celui-ci n'était plus utilisable et qui présentaient un indice de Karnofsky d'au moins 60. Le catumaxomab a été administré en quatre perfusions intrapéritonéales aux doses croissantes de 10, 20, 50 et 150 microgrammes aux Jours 0, 3, 7 et 10 respectivement (voir rubrique 4.2). Lors de l'étude pivot IP-REM-AC-01, 98,1 % des patients ont été hospitalisés pendant une durée médiane de 11 jours.

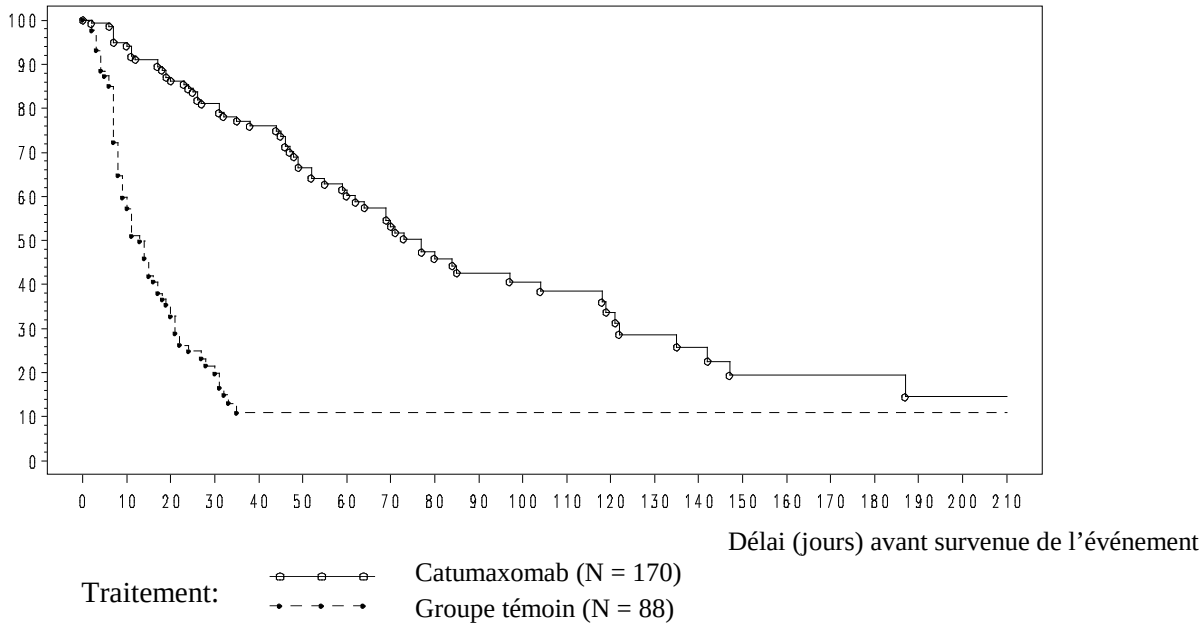
Dans cette étude, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la durée de survie sans ponction, critère composite défini sur la base du délai jusqu'à la première ponction thérapeutique de l'ascite nécessaire ou jusqu'au décès, selon l'événement survenant en premier. Le Tableau 3 présente les résultats en termes de médiane et de hazard ratio pour la durée médiane de survie sans ponction et le délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire. La Figure 1 présente les estimations de Kaplan-Meier pour le délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire.

Tableau 3 Résultats de l'étude IP-REM-AC-01 concernant l'efficacité (durée de survie sans ponction et délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire)

Variable	**Paracentèse + catumaxomab (N = 170)**	**Paracentèse (groupe témoin) (N = 88)**
Survie sans ponction		
Survie médiane sans ponction (jours)	44	11
IC à 95 % pour la médiane (jours)	[31 ; 49]	[9 ; 16]
Valeur de *p* (log rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,310	
IC à 95 % pour le HR	[0,228 ; 0,423]	
Délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire		
Délai médian jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire (jours)	77	13
IC à 95 % pour la médiane (jours)	[62 ; 104]	[9 ; 17]
Valeur de *p* (log rank test)	< 0,0001	
Hazard ratio (HR)	0,169	
IC à 95 % pour le HR	[0,114 ; 0,251]	

Figure 1 Estimations de Kaplan-Meier pour le délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire dans l'étude IP-REM-AC-01

Probabilité estimée de l'absence de ponction (%)



N : nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

L'efficacité du traitement par paracentèse plus catumaxomab chez les patients présentant une ascite maligne due au carcinome EpCAM–positif a été supérieure de façon statistiquement significative à celle de la paracentèse seule en termes de durée de survie sans ponction et de délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire.

À l'issue de l'étude, les patients ont continué à être suivis pendant la totalité de leur durée de vie afin d'évaluer la survie globale (Tableau 4).

Tableau 4 Durée de survie globale dans l'étude IP-REM-AC-01 en phase post-étude

	Paracentèse + catumaxomab (N=170)	**Paracentèse (control) (N=88)**
Hazard ratio (HR)	0,798	
IC à 95 % pour le HR	[0,606; 1,051]	
Taux de survie à 6 mois	27,5%	17,1%
Taux de survie à 1 an	11,4%	2,6%
Durée médiane de survie globale (jours)	72	71
IC à 95% pour la médiane (jours)	[61; 98]	[54; 89]
Valeur de *p* (log rank test)	0,1064	

Dans le bras témoin, globalement, 45 patients sur 88 (51%) sont passés à un traitement actif par catumaxomab.

IP-CAT-AC-03
Cette étude confirmatoire de phase IIIb, ouverte, randomisée, à deux bras, menée chez 219 patients atteints d'un cancer épithélial avec des ascites malignes symptomatiques nécessitant une ponction d'ascite thérapeutique, a évalué le traitement par catumaxomab associé à 25 mg de prednisolone en prémédication vs. catumaxomab en monothérapie. Le catumaxomab a été administré sous la forme de quatre perfusions i.p. de 3 heures à débit constant à des doses de 10, 20, 50 et 150 microgrammes respectivement aux jours 0, 3, 7 et 10, dans les deux groupes. La population de patients concernée était comparable à celle de l'étude pivot.
Dans le but d'évaluer l'impact de la prednisolone en prémédication sur la sécurité et l'efficacité, le principal critère d'évaluation « score combiné de sécurité » et le critère d'évaluation co-primaire de l'efficacité « survie sans ponction » ont été étudiés.

Le score combiné de sécurité évaluait la fréquence et la sévérité des principaux réactions indésirables connus : pyrexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales dans les deux groupes de traitement. L'administration de prednisolone en prémédication n'a pas entraîné de réduction de ces réactions indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité, la survie sans ponction, était un critère combiné défini par le délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire ou jusqu'au décès, selon l'événement survenant en premier (identique à l'étude pivot).

Tableau 5 Résultats d'efficacité (survie sans ponction et délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire) de l'étude IP-CAT-AC-03

Variable	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Pooled population (N=219)
Survie sans ponction			
Survie médiane sans ponction (jours)	30	37	35
IC à 95% pour la médiane (jours)	[23; 67]	[24; 61]	[26; 59]
Valeur de *p* (log-rank test)	0.402		
Risque relatif, exprimé en hazard ratio (HR)) (catumaxomab versus catumaxomab + prednisolone)	1.130		
IC à 95 % pour le HR	[0.845; 1.511]		
Délai jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire			
Délai médian jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire (jours)	78	102	97
IC à 95% pour la médiane (jours)	[30; 223]	[69; 159]	[67; 155]
Valeur de *p* (log-rank test)	0.599		
HR (catumaxomab versus catumaxomab + prednisolone)	0.901		
IC à 95 % pour le HR	[0.608; 1.335]		

Un critère d'évaluation secondaire de survie globale (tableau 6) a été étudié.

Tableau 6 Survie globale dans l'étude IP-CAT-AC-03 en phase post-étude

	Catumaxomab + prednisolone (N=111)	Catumaxomab (N=108)	Population regroupée (N=219)
Durée médiane de survie globale (jours)	124	86	103
IC à 95% pour la médiane (jours)	[97.0; 169.0]	[72.0, 126.0]	[82; 133]
Valeur de *p* (log-rank test)	0.186		
HR (catumaxomab versus catumaxomab + prednisolone)	1.221		
IC à 95 % pour le HR	[0.907 ;1.645]		

Immunogénicité

L'induction d'anticorps humains anti-murin (souris et/ou rat) (ou HAMA/HARA, *human anti-mouse/rat antibodies)* est un effet intrinsèque aux anticorps monoclonaux murins. Les données actuelles issues de l'étude principale du catumaxomab montrent que seuls 5,6 % des patients (7/124 patients) étaient positifs aux HAMA avant la 4ème perfusion. Des HAMA étaient présents chez 94 % des patients un mois après la dernière perfusion de catumaxomab. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été signalée.

Les patients ayant développé des HAMA 8 jours après le traitement par le catumaxomab ont connu une amélioration de l'issue clinique telle que mesurée d'après la durée de survie sans ponction, le délai avant la ponction suivante et la durée de survie globale, par comparaison avec les patients négatifs aux HAMA.

Dans une étude de faisabilité portant sur l'évaluation d'un second cycle de perfusion intrapéritonéale (i.p) composé de 10, 20, 50 et 150 microgrammes de catumaxomab chez 8 patients souffrant d'ascites malignes dues à un carcinome (IP-CAT-AC-04), de l'ADA a été détectée dans toutes les ascites disponibles et dans les échantillons de plasma au moment de la présélection. Les patients sont restés ADA positifs pendant la phase de traitement et le suivi. En dépit des valeurs d'ADA préexistantes, tous les patients ont reçu les 4 perfusions de catumaxomab. La survie médiane sans ponction était de 47,5 jours, le délai médian jusqu'à la première ponction thérapeutique d'ascite nécessaire était de 60,0

jours et la survie médiane globale était de 406,5 jours. Tous les patients ont présenté des symptômes liés au mécanisme d'action du catumaxomab avec un profil de sécurité comparable en nature au premier cycle thérapeutique i.p.. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques du catumaxomab ont été étudiées pendant et après administration de quatre perfusions intrapéritonéales de 10, 20, 50 et 150 microgrammes chez 13 patients atteints d'ascite maligne symptomatique due à un carcinome EpCAM–positif.

La variabilité entre les sujets a été importante. La moyenne géométrique de la C_{max} a été d'environ 0,5 ng/ml (intervalle de 0 à 2,3) et la moyenne géométrique de l'ASC plasmatique a été d'environ 1,7 jour* ng/ml (intervalle allant d'une valeur < au seuil de quantification à 13,5). La moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination plasmatique finale apparente ($t_{1/2}$) a été d'environ 2,5 jours (intervalle de 0,7 à 17).

Le catumaxomab était détectable dans le liquide d'ascite et dans le plasma. La concentration du produit a augmenté dans le plasma en fonction du nombre de perfusions et de la dose administrée chez la plupart des patients. Les concentrations plasmatiques ont eu tendance à décroître après avoir atteint un maximum suite à chaque administration.

Populations particulières
Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration du catumaxomab chez les modèles animaux n'a montré aucun signe de toxicité aiguë anormale ou liée au médicament, ni aucun signe d'intolérance locale au site d'injection/de perfusion. Ces résultats ont toutefois une valeur limitée, étant donnée la forte spécificité du catumaxomab en fonction des espèces.

Aucune étude de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénicité ou de toxicité sur les fonctions de reproduction et le développement n'a été effectuée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après dilution
La solution pour perfusion préparée reste physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures entre 2 et 8°C et pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C. D'un point de vue

microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation avant usage sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution du produit a été réalisée dans un cadre aseptique contrôlé et validé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution à diluer pour perfusion dans une seringue préremplie (verre de type I, siliconé) avec bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) et système Luer Lok (polypropylène siliconé et polycarbonate) avec un capuchon opercule (caoutchouc styrène-butadiène) et avec une canule ; boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Élimination
Pas d'exigences particulières.

Matériel et équipement requis
Les composants suivants doivent être utilisés pour la dilution et l'administration de Removab car Removab est compatible exclusivement avec les :

- seringues de 50 ml en polypropylène
- tubulures de perfusion en polyéthylène d'un diamètre interne de 1 mm et d'une longueur de 150 cm
- valves de perfusion/raccords en Y en polycarbonate
- cathéters en polyuréthane ou polyuréthane avec revêtement en silicone

Par ailleurs, les éléments suivants sont nécessaires :

- Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
- Pompe à perfusion de précision

Instructions pour la dilution avant administration
Removab doit être préparé par un professionnel de la santé selon la technique aseptique appropriée. La surface externe de la seringue préremplie n'est pas stérile.

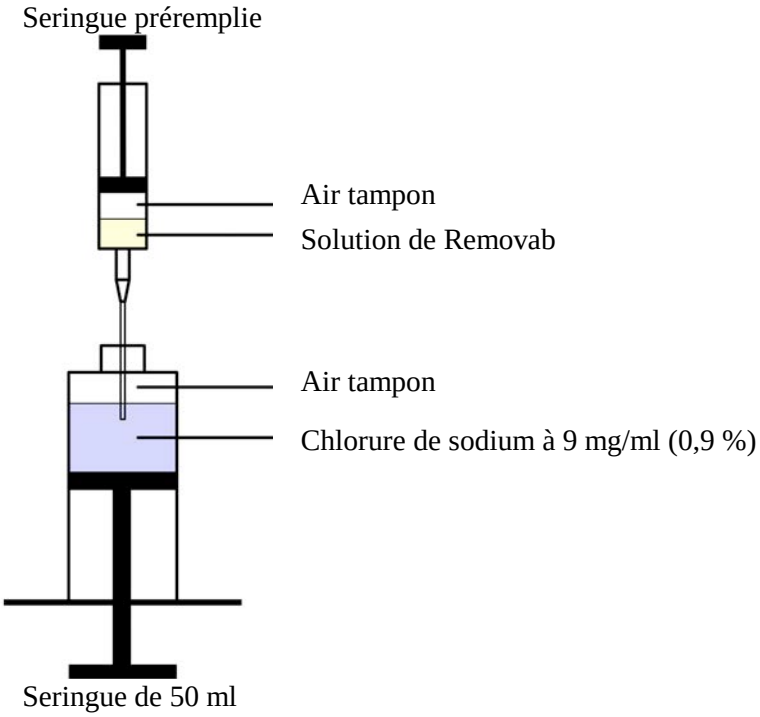
- Selon la dose requise, la quantité adéquate de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doit être prélevée avec une seringue de 50 ml (Tableau 7).
- 3 ml au moins d'air tampon doivent être ajoutés dans la seringue de 50 ml.
- Le capuchon opercule de la seringue préremplie de Removab doit être retiré en tenant la seringue avec l'embout vers le haut.
- La canule fournie doit être fixée sur la seringue préremplie de Removab. Pour chaque seringue, une nouvelle canule doit être utilisée.
- La canule de la seringue préremplie doit être introduite dans l'orifice de la seringue de 50 ml de façon à ce que la canule soit immergée dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (Figure 2).
- La totalité du contenu de la seringue préremplie (concentré de Removab et air tampon) doit être injectée directement dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Le piston NE DOIT PAS être tiré pour rincer la seringue préremplie, afin d'éviter toute contamination et de s'assurer que le volume adéquat est injecté.

- La seringue de 50 ml doit être rebouchée avec le capuchon et agitée délicatement pour mélanger la solution. Toute bulle d'air doit être éliminée de la seringue de 50 ml.
- L'étiquette décollable se trouvant à l'intérieur de la boîte en carton de Removab et sur laquelle figure le texte « Removab dilué. Voie intrapéritonéale uniquement. » doit être collée sur la seringue de 50 ml contenant la solution diluée de Removab pour perfusion intrapéritonéale. Il s'agit d'une mesure de précaution visant à s'assurer que Removab soit perfusé uniquement par voie d'administration intrapéritonéale.
- La seringue de 50 ml doit être introduite dans la pompe à perfusion.

Tableau 7 Préparation de la solution de Removab pour perfusion intrapéritonéale

Numéro de la perfusion / Dose	Nombre de seringues préremplies de Removab		Volume total de solution de Removab à diluer pour perfusion	Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)	Volume final à administrer
	seringue préremplie de 10 micro-grammes	seringue préremplie de 50 micro-grammes			
1ère perfusion 10 microgrammes	1		0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2ème perfusion 20 microgrammes	2		0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3ème perfusion 50 microgrammes		1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4ème perfusion 150 micro-grammes		3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figure 2 Illustration du transfert du Removab de la seringue préremplie vers la seringue de 50 ml



Méthode d'administration :

Le cathéter d'administration intrapéritonéale doit être mis en place sous guidage échographique par un médecin expérimenté dans le domaine des procédures d'administration intrapéritonéale. Le cathéter sera utilisé pour le drainage de l'ascite et la perfusion de Removab dilué et de solution

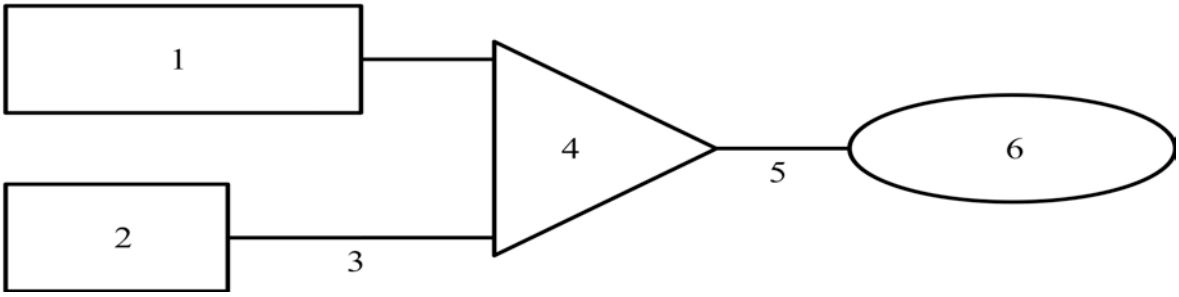
injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Il est recommandé que le cathéter reste dans la cavité abdominale pendant toute la durée du traitement. Il pourra être retiré le jour suivant la dernière perfusion.

Avant chaque administration de Removab, le liquide d'ascite doit être drainé jusqu'à interruption de l'écoulement spontané ou jusqu'au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4). Ensuite, avant chaque administration de Removab, 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être perfusés afin de faciliter la distribution de l'anticorps dans la cavité abdominale.

Removab doit être administré par voie intrapéritonéale sur une durée d'au moins 3 heures à l'aide d'une pompe à perfusion constante, comme décrit ci-dessous :

- La seringue de 50 ml contenant la solution pour perfusion diluée de Removab doit être installée dans la pompe de précision.
- La tubulure de perfusion raccordée à la pompe de précision doit être préremplie avec la solution pour perfusion diluée de Removab. Une tubulure de perfusion d'un diamètre interne de 1 mm et d'une longueur de 150 cm doit être utilisée.
- La tubulure de perfusion doit être fixée sur le raccord en Y.
- Parallèlement à chaque administration de Removab, 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être perfusés par l'intermédiaire d'une valve de perfusion/du raccord en Y dans la ligne de perfusion du cathéter.
- Le débit de la pompe doit être ajusté en fonction du volume à administrer et de la durée de perfusion prévue.
- Lorsque la seringue de 50 ml contenant la solution pour perfusion de Removab diluée est vide, elle doit être remplacée par une seringue de 50 ml contenant 20 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'à la fin de la durée de perfusion prévue afin de purger le volume mort de la ligne de perfusion (environ 2 ml) dans des conditions inchangées. Le reste de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) peut être éliminé.
- Le cathéter doit être maintenu fermé jusqu'à la perfusion suivante.
- Le jour suivant la dernière perfusion, un drainage de l'ascite jusqu'à interruption de l'écoulement spontanée doit être effectué. Ensuite, le cathéter peut être retiré.

Figure 3 Représentation schématique du dispositif de perfusion



1 250 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
2 Solution de Removab pour perfusion i.p.
3 Tubulure de perfusion (diamètre interne : 1 mm, longueur : 150 cm)
4 Valve de perfusion
5 Ligne de perfusion
6 Cathéter

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing

Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/512/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 avril 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra réaliser les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis annuellement jusqu'au renouvellement.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte : Removab 50 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Removab 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion
catumaxomab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de catumaxomab dans 0,5 ml de solution, ce qui correspond à 0,1 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion.
1 seringue préremplie.
1 canule stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intrapéritonéale uniquement, après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/512/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

Plaquette thermoformée : Removab 50 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Removab 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion
catumaxomab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neovii Biotech GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1 seringue préremplie.

Voie intrapéritonéale uniquement, après dilution. Lire la notice avant utilisation.

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Seringue préremplie : Removab 50 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Removab 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion
catumaxomab
Voie intrapéritonéale uniquement, après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRES

Neovii Biotech GmbH

TEXTE D'AVERTISSEMENT POUR L'ÉTIQUETTE DÉCOLLABLE À COLLER SUR LA SERINGUE DE 50 ML CONTENANT LA SOLUTION POUR PERFUSION DE REMOVAB DILUÉ

(fait partie de l'emballage extérieur)

Removab dilué.
Voie intrapéritonéale uniquement.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Removab 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion
Catumaxomab

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, mêmes si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?
1. Qu'est-ce que Removab et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Removab
3. Comment utiliser Removab
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Removab
6. Contenu de l'emballage et autres informations

2. Qu'est-ce que Removab et dans quel cas est-il utilisé

Removab contient une substance active appelée catumaxomab, un anticorps monoclonal. Celui-ci reconnaît une protéine présente à la surface des cellules cancéreuses et recrute des cellules immunitaires pour les détruire.

Removab est utilisé pour traiter l'ascite maligne lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable. L'ascite maligne est une accumulation de liquide dans la cavité abdominale (péritonéale) résultant de certains types de cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Removab

N'utilisez jamais Removab
- si vous êtes allergique (hypersensible) au catumaxomab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous êtes allergique aux protéines murines (de souris ou/et de rat)

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser Removab
Il est important de prévenir votre médecin si vous présentez l'une des affections suivantes :
- accumulation de liquide dans votre cavité abdominale qui n'a pas été drainée
- mains et pieds froids, étourdissements, difficultés à uriner, rythme cardiaque accéléré, faiblesses (symptômes d'un volume sanguin réduit)
- prise de poids, faiblesses, essoufflement et rétention d'eau (symptômes d'un faible taux de protéines dans le sang)
- tête qui tourne et sensation d'évanouissement (symptômes d'une pression sanguine faible)
- problèmes de cœur et de circulation sanguine
- problèmes de reins ou de foie
- infection

Avant de commencer le traitement par Removab, votre médecin contrôlera :
- Votre indice de masse corporelle (IMC), lequel dépend de votre taille et de votre poids
- Votre indice de Karnofsky, une évaluation de votre état général

Pour que vous puissiez utiliser ce médicament, votre IMC (après drainage du liquide d'ascite) doit être supérieur à 17 et votre indice de Karnofsky supérieur à 60.

Enfants et adolescents
Removab ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Removab
Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fécondité
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser Removab si vous êtes enceinte, sauf nécessité absolue.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Les effets de Removab sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si toutefois vous ressentez des effets indésirables tels que des vertiges ou des frissons pendant ou après l'administration de Removab, il est conseillé d'attendre qu'ils disparaissent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

6. Comment utiliser Removab

Vous recevrez Removab sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience du traitement contre le cancer. Après la perfusion de Removab, vous serez placé(e) sous surveillance si votre médecin le juge nécessaire.

Avant et pendant le traitement, d'autres médicaments pourront vous être donnés pour atténuer la fièvre, la douleur et l'inflammation provoquées par Removab.

Un cathéter sera placé dans votre cavité abdominale (intrapéritonéale) pendant toute la durée du traitement, jusqu'au jour suivant la dernière perfusion.

Removab est administré en 4 perfusions intrapéritonéales à dose croissante (10, 20, 50 et 150 microgrammes), séparées par au moins 2 jours calendaires sans perfusion.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

7. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Removab sont des effets indésirables liés à la perfusion et des effets indésirables liés au système gastro-intestinal (estomac et intestin).

Effets indésirables liés à la perfusion:
Pendant et après la perfusion de Removab, plus de 1 patient sur 10 présentera probablement des effets indésirables liés à la perfusion. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la perfusion et qui sont généralement de légers à modérés, sont la fièvre, les frissons, les nausées et les vomissements.
En cas de survenue de symptômes de ce type, veuillez informer au plus vite votre médecin. Votre médecin peut envisager de réduire la vitesse de perfusion de Removab ou de vous administrer un traitement supplémentaire pour réduire ces symptômes.

Un ensemble de symptômes pouvant inclure battements de cœur très rapides, fièvre et essoufflement peut se développer chez jusqu'à 4 patients sur 100. Ces symptômes surviennent généralement dans les 24 heures suivant la perfusion de Removab et peuvent être bien traités par un traitement supplémentaire.
En cas de survenue de symptômes de ce type, veuillez immédiatement en parler à votre médecin, car ces effets indésirables nécessitent une attention et un traitement immédiats.

Effets indésirables liés au système gastro-intestinal:
Les réactions gastro-intestinales telles que douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée, surviennent chez plus de 1 patient sur 10, mais ils sont généralement de légers à modérés et répondent bien à un traitement supplémentaire. Dans certains cas, ces symptômes seront également plus sévères.
En cas de survenue de symptômes de ce type, veuillez informer au plus vite votre médecin. Votre médecin peut envisager de réduire la vitesse de perfusion de Removab ou de vous administrer un traitement supplémentaire pour réduire ces symptômes.

Autres effets indésirables graves

Effets indésirables graves très fréquents (peut toucher plus de 1 utilisateur sur 10):
- Fatigue

Effets indésirables graves fréquents (peut toucher jusqu'à 1 utilisateur sur 10):
- Perte d'appétit
- Déshydratation
- Diminution des globules rouges (anémie)
- Diminution des concentrations sanguines de calcium et de sodium
- Battements de cœur très rapides
- Pression artérielle élevée ou faible
- Douleur abdominale accompagnée de difficultés à déféquer, constipation
- Essoufflement
- Accumulation de liquide autour des poumons entraînant une douleur dans la poitrine et un essoufflement
- Inflammation des canaux biliaires
- Rougeur de la peau, éruption cutanée
- Battements de cœur très rapides, fièvre, essoufflement, malaise ou étourdissements
- Ensemble de réactions dues à la libération de médiateurs de l'inflammation
- Détérioration de l'état de santé général, sensation générale de malaise et de faiblesse
- Rétention d'eau
- Hypersensibilité

Effets indésirables graves peu fréquents (peut toucher jusqu'à 1 utilisateur sur 100) :
- Grosseurs (boules) sous la peau à l'arrière des jambes pouvant devenir douloureuses et laisser des cicatrices
- Inflammation et douleur ou sensation de brûlure et de picotement dans la zone entourant le cathéter
- Réduction du nombre de plaquettes sanguines, problèmes de coagulation sanguine

- Obstruction des intestins
- Hémorragie dans l'estomac ou les intestins, se manifestant par le vomissement de sang ou l'expulsion de selles rouges ou noires
- Réaction cutanée, réaction cutanée allergique sévère (dermatite)
- Crises convulsives
- Problèmes pulmonaires, notamment des caillots sanguins dans les poumons
- Faibles niveaux d'oxygène dans le sang
- Problèmes de reins sévères

En cas d'apparition de symptômes de ce type, veuillez informer votre médecin le plus tôt possible. Certains de ces effets indésirables peuvent nécessiter un traitement médical.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peut toucher jusqu'à 1 utilisateur sur 10):

- Douleur
- Diminution ou augmentation du nombre de globules blancs
- Diminution du taux sanguin de potassium
- Diminution du taux de protéines dans le sang
- Augmentation du taux de bilirubine dans le sang
- Sensation de tête qui tourne
- Indigestion, problèmes d'estomac, brûlures d'estomac, ballonnements, flatulences, sécheresse buccale
- Symptômes pseudo-grippaux
- Vertiges ou maux de tête
- Douleur dans la poitrine
- Augmentation de la transpiration
- Infections
- Augmentation du taux de protéines dans les urines
- Mal de dos, douleurs dans les muscles et les articulations
- Sensation d'anxiété et difficultés à dormir
- Éruption cutanée ou urticaire
- Rougeur sur la peau dans la zone entourant le cathéter
- Bouffées vasomotrices
- Toux

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

8. Comment conserver Removab

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

La solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Removab

- La substance active est le catumaxomab (50 microgrammes dans 0,5 ml, soit 0,1 mg/ml).

- Les autres composants (excipients) sont : citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Removab et contenu de l'emballage extérieur
Removab se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion limpide et incolore dans une seringue préremplie avec une canule. Boîte de 1.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Neovii Biotech GmbH
Am Haag 6-7
82166 Graefelfing
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Pour plus d'informations sur la dilution et l'administration de Removab, veuillez vous reporter à la rubrique 6.6 du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) inclus dans chaque boîte de Removab 10 microgrammes et Removab 50 microgrammes respectivement.