

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Korjunny 10 microgrammes solution à diluer pour perfusion

Korjunny 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Korjunny 10 microgrammes solution à diluer pour perfusion

Une seringue préremplie contient 10 microgrammes de catumaxomab* dans 0,1 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

Excipients à effet notoire

Une seringue préremplie contient 21,6 microgrammes de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Korjunny 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion

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

Excipients à effet notoire

Une seringue préremplie contient 108 microgrammes de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Korjunny est indiqué pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez des patients adultes atteints de carcinomes EpCAM (molécule d'adhésion cellulaire épithéliale)-positifs qui ne sont pas éligibles à un traitement anticancéreux systémique supplémentaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Korjunny doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des

médicaments anticancéreux.

Tests EpCAM

La positivité EpCAM (≥ 400 cellules EpCAM- positives/ 10^6 cellules d'ascite analysées) doit être évaluée par un DIV marqué CE correspondant à l'utilisation prévue. Si le DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, un test alternatif validé doit être utilisé (voir rubrique 5.1).

Posologie

Avant de procéder à la perfusion intrapéritonéale, il est recommandé d'administrer un médicament pour le traitement prophylactique des symptômes de libération des cytokines, y compris des médicaments analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les effets indésirables du traitement par catumaxomab doivent être traités comme indiqué cliniquement et conformément aux recommandations de soins en vigueur.

La posologie de Korjunny comprend les 4 perfusions intrapéritonéales énumérées dans le tableau 1.

Tableau 1 Posologie de Korjunny

Numéro de perfusion	Dose	Jour
1	10 microgrammes	0
2	20 microgrammes	3
3	50 microgrammes	7
4	150 microgrammes	10

Les patients doivent rester sous surveillance médicale étroite pendant au moins 24 heures après la première perfusion de Korjunny. Pour les doses restantes, les patients peuvent être hospitalisés pendant au moins 6 heures ou plus longtemps après les perfusions de Korjunny à la discrétion du médecin traitant afin de préserver la sécurité du patient.

L'intervalle entre les jours de perfusion peut être prolongé à la discrétion du médecin traitant, si nécessaire, afin de réduire le risque d'effets indésirables. La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 21 jours.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et/ou de métastases affectant plus de 70 % du foie et/ou une thrombose/obstruction de la veine porte n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par Korjunny ne doit être envisagé qu'après une évaluation complète du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par Korjunny ne doit être envisagé qu'après une évaluation complète du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Korjunny chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Korjunny doit être administré en perfusion intrapéritonéale exclusivement.

Korjunny 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 6.5.

Korjunny doit être administré par voie intrapéritonéale en perfusion à débit constant avec un temps de perfusion d'au moins 3 heures. Dans les études cliniques, des durées de perfusion de 3 heures et 6 heures ont été étudiées. Pour la première des 4 doses, une durée de perfusion de 6 heures peut être envisagée en fonction de l'état de santé du patient.

Précautions à prendre avant l'administration du médicament

Avant l'administration de Korjunny, la solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La solution diluée de KORJUNY pour perfusion 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

Korjunny 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 (SLC)

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 ont été signalés pendant et après l'administration de catumaxomab, tels que la fièvre, une hypotension, des symptômes gastro-intestinaux, des céphalées, une myalgie, une arthralgie, une tachycardie, des frissons, des symptômes respiratoires, des symptômes cutanés et de la fatigue.

Malgré une prémédication (voir rubriques 4.2 et 5.1), les patients peuvent présenter des SLC tels que décrits ci-dessus allant jusqu'à une sévérité de grade 4 (voir rubrique 4.8). Il faut conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes du SLC apparaissent à tout moment. Le SLC doit être traité comme indiqué cliniquement et conformément aux recommandations de soins en vigueur.

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)

Des cas isolés de SRIS (accompagnés de fièvre, d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire et d'une numération anormale des leucocytes) ont été signalés pendant et après le traitement par catumaxomab. Il faut conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou des symptômes de SRIS apparaissent à tout moment. Le SRIS doit être traité comme indiqué médicalement, conformément aux normes de soins en vigueur.

Infections aiguës

En présence de facteurs interférant avec le système immunitaire, en particulier d'infections aiguës, l'administration de catumaxomab n'est pas recommandée. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection, avant et après l'administration de Korjunny, et traités de manière appropriée.

Affections affectant l'état hémodynamique des patients

Une prise en charge médicale appropriée du drainage de l'ascite est un prérequis au traitement par Korjunny afin d'assurer la stabilité des fonctions rénales et circulatoires. Cela doit au moins inclure le drainage de l'ascite jusqu'à l'arrêt spontané de l'écoulement ou jusqu'au soulagement des symptômes.

Le volume sanguin, la protéinémie, la pression artérielle, le pouls et la fonction rénale doivent être évalués avant chaque perfusion de Korjunny. Des affections telles que l'hypovolémie, l'hypoprotéinémie, l'hypotension, la décompensation circulatoire et l'insuffisance rénale aiguë doivent être résolues avant chaque perfusion de Korjunny.

Fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Des élévations transitoires des paramètres hépatiques après des perfusions de catumaxomab ont été observées dans le cadre d'études cliniques qui se sont ensuite améliorées chez la majorité des patients peu après la fin de la dernière perfusion de catumaxomab. Dans de rares cas, une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (DILI) due au catumaxomab ou une hépatite peuvent survenir, ce qui peut entraîner une insuffisance hépatique, y compris une issue fatale. Les patients traités par Korjunny doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe cliniquement significatif d'élévation des paramètres hépatiques.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et/ou souffrant d'une maladie métastatique affectant plus de 70 % du volume hépatique et/ou d'une thrombose ou obstruction de la veine porte n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par catumaxomab ne doit être envisagé qu'après une évaluation complète du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Le catumaxomab n'est pas éliminé par voie rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par Korjunny ne doit être envisagé qu'après une évaluation complète du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 5.2).

Douleurs abdominales

Des douleurs abdominales ont été un effet indésirable fréquemment rapporté. Cet effet transitoire est considéré comme en partie lié à la voie d'administration intrapéritonéale.

Surveillance

Une surveillance adéquate du patient après la fin de la perfusion de Korjunny est recommandée avec une surveillance médicale étroite pendant au moins 24 heures après la première perfusion de Korjunny et pendant au moins 6 heures après les perfusions suivantes.

État général du patient et indice de masse corporelle (IMC)

Dans l'étude pivot IP-REM-AC-01, les patients présentant un indice de Karnofsky < 60 et un IMC < 17 ou > 40 kg/m² n'ont pas été étudiés. Le traitement de ces patients par Korjunny est à la discrétion du médecin traitant.

Carte patient

Le prescripteur doit discuter des risques du traitement par Korjunny avec le patient. Une carte patient doit être remise au patient avec instruction de l'avoir sur soi en permanence. La carte patient décrit les signes et symptômes fréquents du SLC et du SRIS et fournit des instructions sur le moment auquel un patient doit consulter un médecin.

Excipient

Ce médicament contient 21,6 microgrammes de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie Korjunny 10 microgrammes et 108 microgrammes de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie Korjunny 50 microgrammes. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium». La quantité de sodium administrée par perfusion est supérieure à celle contenue dans le médicament en raison de la dilution de la solution à diluer avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Un volume supplémentaire de 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) est administré avant chaque administration de Korjunny et un volume de 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) est administré parallèlement à chaque administration de Korjunny. Voir rubrique 6.6.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pour les femmes en âge de procréer

Korjunny n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou 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). Korjunny n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 par Korjunny en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du catumaxomab sur la fertilité.

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

Korjunny a une influence mineure 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 résolution des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (62 %), les douleurs abdominales (42 %), les nausées (41 %) et les vomissements (38 %). Les effets indésirables les plus graves sont le syndrome de réponse inflammatoire systémique et l'insuffisance hépatique.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont issus de l'analyse de sécurité combinée de 11 études, dont 4 études menées chez des patients présentant une ascite maligne et 7 études menées chez des patients atteints de d'autres cancers. Il s'agit notamment des données issues de la période d'étude principale randomisée et contrôlée, de l'étude pivot IP-REM-AC-01. Sur les 517 patients inclus dans l'analyse, 293 patients ont reçu le catumaxomab par voie intrapéritonéale en perfusion de 6 heures et 224 patients ont reçu le catumaxomab par voie intrapéritonéale en perfusion de 3 heures.

Dans le tableau 2, les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (MedDRA). Les groupes de fréquence sont définis comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 Effets indésirables signalés chez les patients ayant reçu un traitement par le catumaxomab

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection
	Peu fréquent	Candidose buccale, infection cutanée, érythème induré*, herpès*, infection localisée*, pneumonie*, infection des voies urinaires*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, leucocytose, lymphopénie
	Peu fréquent	Coagulopathie*, leucopénie*, neutropénie*, thrombocytopénie*, thrombocytémie
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Syndrome de libération des cytokines **
	Fréquent	Syndrome de réponse inflammatoire systémique, hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie, hyponatrémie, hypoalbuminémie, hyperglycémie*, hypocalcémie*, hypoprotéinémie*
	Peu fréquent	Rétention hydrique*, hypoglycémie, polydipsie, hypomagnésémie*
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété*
	Peu fréquent	Agitation, dépression*
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse
	Peu fréquent	Syncope, tremblements, paresthésie, convulsions*, léthargie, neuropathie sensorielle périphérique*, polyneuropathie*, dysgueusie*
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision floue*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges*
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Tachycardie sinusale, palpitations*, arythmie*, insuffisance cardiaque*

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée*, hypoxie, épanchement pleural*
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë*, bronchospasme*, toux*, hoquet*, infiltration pulmonaire*, douleur pharyngolaryngée, détresse respiratoire*, insuffisance respiratoire*, tachypnée*, sibilances*
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
	Fréquent	Inconfort abdominal, distension abdominale, douleurs abdominales hautes, reflux gastro-œsophagien, sub-iléus, flatulences*
	Peu fréquent	Crampes abdominales, bouche sèche, iléus paralytique, troubles de la vidange gastrique, rigidité abdominale*, ascite*, reflux duodénogastrique*, troubles gastriques*, hypomotilité gastro-intestinale*, brûlures d'estomac*, péritonite*, efforts de vomissements*, occlusion de l'intestin grêle*, inconfort digestif*, douleurs abdominales basses, hématomène*, stomatite*
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie, cholangite*
	Peu fréquent	Hépatite cytolytique***, insuffisance hépatique****, cholestase*, fonction hépatique anormale*, hépatite toxique*, ictère*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Dermatite allergique, éruption cutanée, érythème, hyperhidrose, prurit
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes, urticaire, érythème palmaire*, éruption prurigineuse*, réaction cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie, myalgie, arthralgie*
	Peu fréquent	Douleurs osseuses, douleurs aux flancs*, douleurs musculosquelettiques*, douleurs aux extrémités*
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hématurie, protéinurie*
	Peu fréquent	Dysurie*, leucocyturie, oligurie*, insuffisance rénale*, insuffisance rénale aiguë*, douleur rénale*
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Douleur pelvienne
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre, frissons, fatigue, douleur
	Fréquent	Asthénie*, inflammation, œdème, douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal*, malaise*, œdème périphérique*
	Peu fréquent	Inflammation au site d'application, douleur au site du cathéter, satiété précoce*, extravasation, sensation de froid*, sensation de chaud*, réaction au site d'injection*, inflammation des muqueuses*, soif, érythème au site du cathéter*, détérioration générale de l'état de santé*

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Investigations	Très fréquent	Augmentation de la protéine C-réactive
	Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, Aspartate aminotransférase augmentée, Phosphatase alcaline sanguine augmentée, température augmentée, Gamma-glutamyl-transférases augmentées, Hémoglobine diminuée, Neutrophiles augmentés, Protides totaux diminués, Poids diminué, Globules blancs augmentés, Créatinine sanguine augmentée*, Potassium sanguin diminué*, Enzyme hépatique augmentée*, Procalcitonine augmentée*, Urée sanguine augmentée, Amylase sanguine augmentée*, Créatinine phosphokinase sanguine augmentée*, Numération plaquettaire augmentée*
	Peu fréquent	Bilirubine conjuguée augmentée, température diminuée, saturation en oxygène diminuée, transaminases augmentées, fibrinogène sanguin augmenté*, fer sanguin diminué*, lactate déshydrogénase sanguine augmentée*, pression artérielle augmentée*, présence de cellules dans l'urine*, enzymes hépatiques élevés, hémocrite diminué, lipase augmentée*, test hépatique anormal*, globules rouges diminués*, urobiline urinaire présente, leucocytes urinaires positifs*, temps de céphaline activée allongé*, chlorure sanguin diminué*, sodium sanguin diminué*, acide urique sanguin augmenté*, INR augmenté*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Complication anastomotique*, douleur lors d'une intervention*, lâchage de suture*

* Les termes relatifs aux effets indésirables indiqués par un astérisque sont inclus en raison de l'inclusion de n=7 études dans des indications autres que l'ascite maligne (par exemple, chez des sujets atteints d'un cancer suivant une chirurgie curative et une administration peropératoire de catumaxomab)

** n=7 événements de syndrome de libération des cytokines (SLC) ont été spécifiquement rapportés comme termes d'événements chez 6 des 517 sujets traités par le catumaxomab dans les 11 études incluses dans l'analyse (groupe de fréquence «fréquent»). Toutefois, la fréquence des SLC indiquée dans le tableau ci-dessus est fondée sur l'analyse rétrospective du SLC, basée sur un algorithme utilisé dans l'étude pivot IP-REM-AC-01 où l'algorithme a pris en considération les diagnostics de SLC ainsi qu'une combinaison de symptômes tels que la fièvre, l'hypotension, les symptômes gastro-intestinaux, les maux de tête, les myalgies, l'arthralgie, la tachycardie, les frissons, les symptômes respiratoires, les symptômes cutanés et la fatigue.

*** n=3 événements d'hépatite cytolytique ont été rapportés chez 3 sujets; cependant, 2 événements ont été d'intensité légère et un d'intensité modérée, et les 3 événements ont tous été considérés comme non graves.

**** n=5 événements d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez 3 sujets; tous les événements ont été d'intensité modérée et considérés comme non graves. La plupart de ces événements consistaient en une augmentation des valeurs des paramètres biologiques hépatiques/hépatobiliaires.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de libération des cytokines

Syndrome de libération de cytokine (SLC), identifié sur la base de l'apparition de symptômes distinctifs du SLC (fièvre, hypotension, symptômes gastro-intestinaux, maux de tête, myalgie, arthralgie, tachycardie, frissons, symptômes respiratoires, symptômes cutanés et fatigue) en relation temporelle étroite (fièvre et au moins 2 effets indésirables supplémentaires dans un délai de 4 jours). Au moment de la réalisation de l'étude pivot, 72 % des patients exposés au catumaxomab (ISS2) ont présenté au moins un événement indésirable comptabilisé comme un symptôme distinctif du SLC pendant une perfusion de catumaxomab ou dans un délai de 1 jour après celle-ci. Étant donné que l'analyse était très imprécise, les données de l'étude pivot ont été ré-analysées selon un algorithme basé sur les définitions et recommandations en vigueur du SLC. Sur la base de cette nouvelle analyse, 23 % des patients traités par catumaxomab ont présenté un SLC au cours de la période d'étude principale ou de la période de crossover de l'étude clinique pivot de phase II/III. Dans la majorité des cas, le SLC était de grade de sévérité 1 ou 2 selon le CTCAE. Sur les 41 épisodes de SLC suspectés, 3 étaient de grade 1, 27 de grade 2, 10 de grade 3 et 1 de grade 4. Une prémédication peut améliorer ou éviter les symptômes de la libération des cytokines (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)

Des cas de SRIS (accompagnés d'une fièvre concomitante, d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, et d'une numération anormale des leucocytes) ont été rapportés chez 2 des 203 exposés au catumaxomab dans l'étude pivot (157 au cours de la période d'étude principale, 46 après le passage du groupe témoin au catumaxomab). Chez ces deux patients, le SRIS était de grade 4, a nécessité une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation et a conduit à l'arrêt du traitement.

Douleurs abdominales

Des douleurs abdominales ont été rapportées comme effet indésirable chez 38,9 % des patients de la période d'étude principale de l'étude pivot, atteignant un grade supérieur ou égal à 3 chez 8,9 % des patients. Ces douleurs ont disparu avec un traitement symptomatique.

Tests biologiques hépatiques

Des augmentations transitoires des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST], phosphatase alcaline [ALP], gamma-glutamyl transférase [GGT]) et de la bilirubine totale ont été observées fréquemment après l'administration de catumaxomab. En général, ces modifications des paramètres hépatiques n'étaient pas cliniquement pertinentes et sont, pour la plupart, revenues à la valeur de base après la fin du traitement. Dans l'étude pivot de phase II/III, 12 patients (5,6 %) traités par catumaxomab ont présenté une élévation des taux d'ALT > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), en association avec une bilirubine > 2 fois la LSN. Chez 2 patients sur 12, les valeurs ont continué d'augmenter après la fin de la perfusion, tandis que chez 10 patients sur 12, l'augmentation des valeurs était réversible et montrait une tendance à l'amélioration peu de temps après la dernière administration de catumaxomab. Ce n'est qu'en cas d'augmentation cliniquement pertinente ou persistante qu'il convient d'envisager un autre diagnostic ou traitement.

Durée de la perfusion

Des données sur une durée de perfusion de catumaxomab de 3 heures sont disponibles dans des études sur l'ascite maligne et des études portant sur d'autres indications oncologiques, principalement le cancer de l'ovaire et le cancer gastrique. Le profil de sécurité du catumaxomab avec une durée de perfusion de 3 heures par rapport à une durée de 6 heures est globalement comparable en ce qui concerne la nature, la fréquence et la gravité des effets indésirables. Cependant une fréquence accrue de certains effets indésirables a été observée avec une durée de perfusion de 3 heures: les frissons et l'hypotension (grade 1 ou 2), la diarrhée (tous grades), la fatigue (grade 1 ou 2), l'anémie (tous grades) et l'épanchement pleural (grade 1 ou 2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des doses supérieures prévues de catumaxomab ont été étudiées dans le cadre d'études d'augmentation des doses, jusqu'à des cycles de traitement uniques de catumaxomab 10-20-50-200-200 microgrammes. Dans l'ensemble, les effets observés avec des doses de catumaxomab supérieures à la dose proposée étaient conformes aux effets indésirables connus associés à l'administration de catumaxomab et à son mécanisme d'action. Les valeurs biologiques, notamment les modifications des paramètres hépatiques, ont montré des augmentations transitoires qui dépendaient de la dose et ont montré une tendance à l'accumulation.

Traitement

Aucun antidote n'est disponible pour le catumaxomab. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré à la discrétion du médecin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicaments, code ATC: L01FX03

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 exprimé dans la plupart des cancers, en particulier les carcinomes. Le CD3 est exprimé sur les lymphocytes T matures en tant que composant du récepteur du lymphocyte T. Un troisième site de liaison fonctionnel, au niveau du fragment Fc du catumaxomab, permet l'interaction avec les cellules immunitaires accessoires par le biais des récepteurs Fc gamma. 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 destruction par les lymphocytes T par le biais du système perforine/granzyme, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC), la cytotoxicité dépendant du complément (CDC) et la phagocytose. Ceci aboutit à la destruction des cellules tumorales dans la cavité péritonéale, éliminant ainsi une cause majeure d'ascite maligne.

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 évaluée dans une étude clinique de phase II/III. Les patients d'origine non caucasienne n'ont pas été inclus dans cette étude clinique.

IP-REM-AC-01

Essai clinique pivot, en ouvert, randomisé, à deux bras, de phase II/III 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. La présence de cellules EpCAM-positives dans le liquide d'ascite a été déterminée à l'aide d'un test d'immunohistochimie (IHC). Les patients étaient éligibles si le liquide d'ascite contenait ≥ 400 cellules EpCAM-positives/ 10^6 cellules d'ascite analysées. 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 faisable 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. Les jours de perfusion (jours 0, 3, 7, 10), les patients sont restés hospitalisés pendant au moins 24 heures (voir rubrique 4.2).

Parmi les patients randomisés (n=258), 79 % des patients étaient des femmes (100 % dans la strate du cancer de l'ovaire, 59 % dans la strate du cancer non ovarien). L'âge moyen était de 58,5 ans dans la strate du cancer de l'ovaire et de 58,8 ans dans la strate du cancer non ovarien. Les patients cauciens représentaient 99 % de l'ensemble des patients. Les types de cancer les plus fréquents dans la strate du cancer non ovarien étaient le cancer gastrique (51 %), suivi du cancer du sein (10 %); d'autres types de cancer (côlon, pancréas, poumon, endomètre, autres) étaient individuellement présents chez moins de 10 % des patients de la strate du cancer non ovarien.

Dans cette étude, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la durée de survie sans ponction au cours de la période d'étude principale randomisée et contrôlée, qui était un critère composite défini comme le délai jusqu'à la première ponction thérapeutique de l'ascite nécessaire ou jusqu'au décès, selon l'événement survenant en premier. Les résultats relatifs à la durée de survie sans ponction sont présentés dans le tableau 3. La Figure 1 présente les estimations de Kaplan-Meier pour la durée de survie sans ponction.

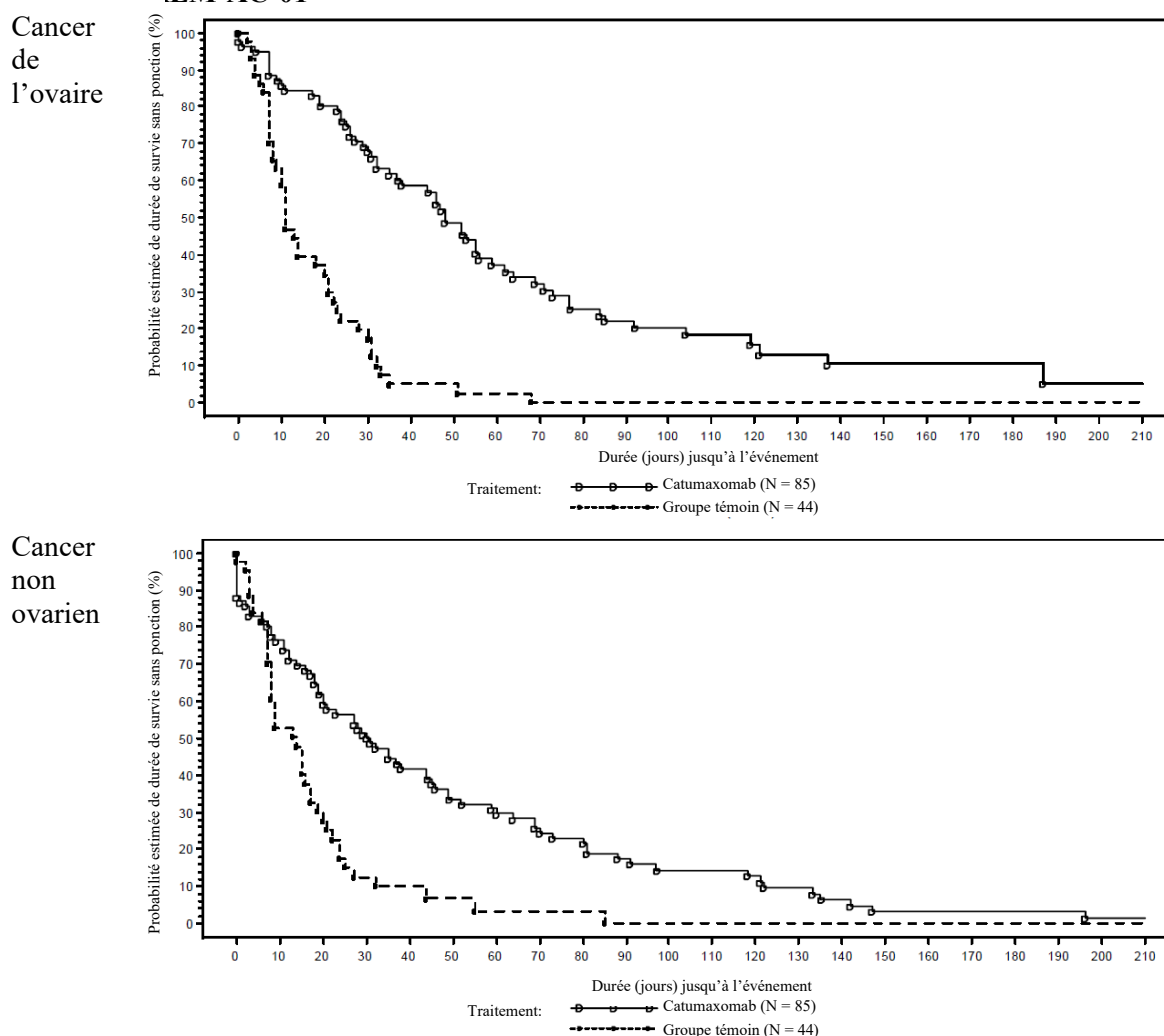
Tableau 3 Résultats concernant l'efficacité (durée de survie sans ponction) de l'étude IP-REM-AC-01

	Cancer de l'ovaire		Cancer non ovarien	
	Catumaxomab	Groupe témoin	Catumaxomab	Groupe témoin
Patients, n	85	44	85	44
Patients avec événement, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
Survie sans ponction [jours], médiane	48	11	30	14
IC à 95 %	37,59	9,20	20,45	8,17
Valeur de <i>p</i> (test logarithmique par rang)	< 0,0001		< 0,0001	
RR (IC à 95 %)	Non calculé		Non calculé	

Les patients ayant terminé l'étude à la fin de l'étude prévue sans ponction thérapeutique ont été censurés à la date de la fin de l'étude prévue. Les patients qui ont interrompu l'étude après la randomisation mais avant le critère d'évaluation de la ponction ou du décès ont été censurés à la date de l'arrêt prématuré.

RR: Rapport de risque

Figure 1 Estimations de Kaplan-Meier de la durée de survie sans ponction dans l'étude IP-REM-AC-01



Par rapport à la paracentèse seule (groupe témoin), le traitement par paracentèse et catumaxomab chez les patients atteints d'ascite maligne due à un carcinome EpCAM-positif a prolongé la durée de survie sans ponction de 11 à 48 jours chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et de 14 à 30 jours chez les patients atteints d'un cancer non ovarien.

À l'issue de l'étude principale, les patients ont continué à être suivis pendant la totalité de leur durée de vie afin d'évaluer la survie globale. Les patients ayant subi une paracentèse (groupe témoin) pouvaient passer à un traitement par paracentèse plus catumaxomab après la fin de la période d'étude principale; néanmoins, ces patients ont été comptabilisés comme patients du groupe témoin malgré le crossover. Il n'y a pas eu de détérioration de la durée de survie globale chez les patients ayant été traités par paracentèse et catumaxomab par rapport aux patients ayant subi une paracentèse (Tableau 4).

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

	Paracentèse + catumaxomab (N=170)	Paracentèse (groupe témoin) ¹ (N=88)
Rapport de risque (RR)	0,798	
IC à 95 % pour le RR	[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

¹ Les patients passés d'un traitement à l'autre ont été comptabilisés comme des patients du bras témoin malgré le passage à la paracentèse et au traitement par catumaxomab; il s'agissait de 45 patients sur 88 (51 %) dans le bras témoin.

Immunogénicité

L'induction d'anticorps anti-catumaxomab est un effet intrinsèque des anticorps monoclonaux murins. Les données sur le catumaxomab issues de l'étude pivot montrent que < 10 % des patients étaient positifs aux anticorps anti-catumaxomab avant la 4^e perfusion.

Des anticorps anti-catumaxomab étaient présents chez 95 % des patients un mois après la dernière perfusion de catumaxomab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Korjuny dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'ascite maligne (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

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 de catumaxomab d'une durée de 6 heures lors d'une étude dédiée chez 13 patients atteints d'ascite maligne symptomatique due à un carcinome EpCAM-positif.

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

Absorption

Le catumaxomab est administré par voie intrapéritonéale et est donc immédiatement disponible au niveau du site cible des cellules malignes de la cavité péritonéale.

Diffusion

Avec la perfusion intrapéritonéale, le catumaxomab est distribué dans le liquide d'ascite correspondant au site d'action. Les valeurs C_{max} moyennes et médianes pour le liquide d'ascite étaient respectivement de 7 122 et 3 270 pg/ml.

Après administration intrapéritonéale et fixation aux cellules cibles dans la cavité péritonéale, le catumaxomab résiduel atteint la circulation systémique sous sa forme intacte. La moyenne géométrique de la C_{max} plasmatique était de 0,5 ng/ml (intervalle de 0 à 2,3), et la moyenne géométrique de l'ASC plasmatique était de 1,7 jour* ng/ml [intervalle < LLOQ (limite inférieure de quantification) à 13,5].

La variabilité entre les sujets des taux de catumaxomab dans l'ascite et le plasma était élevée, en raison de la variation du volume d'ascite et de la charge de cellules malignes dans la cavité péritonéale.

Métabolisme et élimination

Le métabolisme et l'élimination du catumaxomab sont similaires aux IgG endogènes, c'est-à-dire principalement via le catabolisme protéolytique dans l'ensemble de l'organisme; il ne repose pas principalement sur l'élimination par les reins et le foie.

Pour le catumaxomab systémique, c'est-à-dire le catumaxomab résiduel (non lié à la cible) qui atteignait la circulation à partir de la cavité péritonéale, la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination plasmatique terminale apparente ($t_{1/2}$) était de 2,5 jours (intervalle de 0,7 à 17,5).

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 (E331)
Acide citrique monohydraté (E330)
Polysorbate 80 (E433)
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

Trois 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 d'origine, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I, siliconé) avec bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) et système Luer Lock (polypropylène siliconé et polycarbonate) avec un capuchon opercule (caoutchouc bromobutyle). Une canule est fournie.

Korjuny 10 microgrammes solution à diluer pour perfusion

La seringue préremplie contient 0,1 ml de solution à diluer et est emballée dans une boîte avec un code couleur bleu.

Présentation: 3 seringues préremplies et 5 canules

Korjuny 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion

La seringue préremplie contient 0,5 ml de solution à diluer et est conditionnée dans une boîte avec un code couleur rouge.

Présentation: 4 seringues préremplies et 5 canules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La seringue préremplie n'est destinée qu'à un usage unique.

Matériel et équipement requis pour la dilution et l'administration de Korjuny:

- solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
- seringues de 50 ml en polypropylène
- capuchon pour 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 avec revêtement en silicone
- pompe à perfusion de précision

Dilution avant administration

Korjuny doit être préparé par un professionnel de santé selon la technique aseptique appropriée.

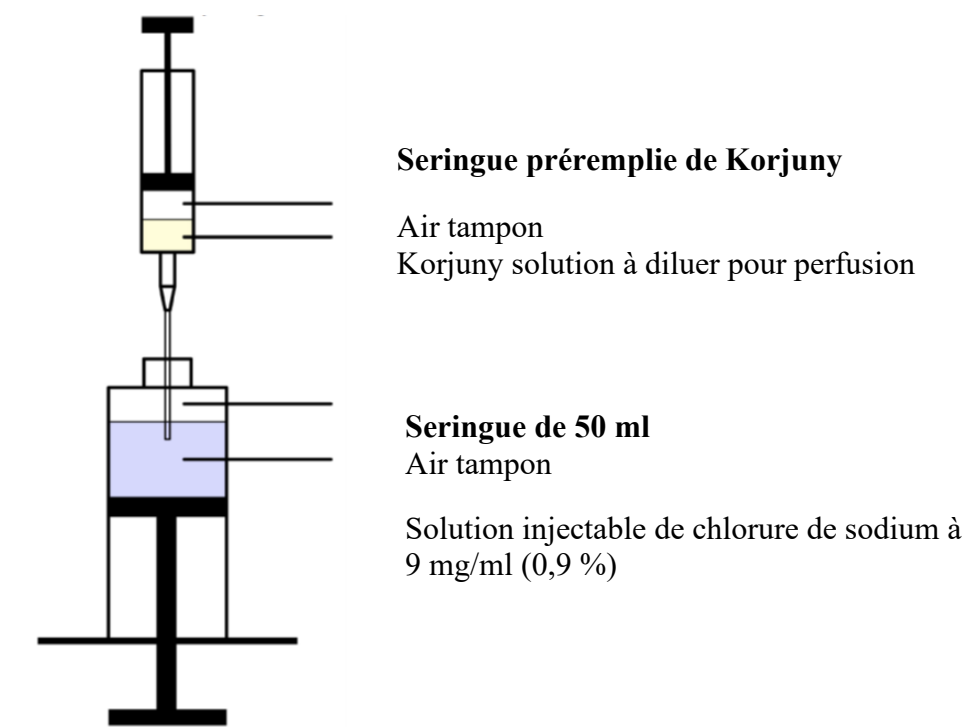
La surface externe de la seringue préremplie n'est pas stérile.

- Le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) indiqué dans le tableau 5 doit être prélevée avec une seringue de 50 ml.
- 3 ml au moins d'air tampon doivent être ajoutés dans la seringue de 50 ml.
- La ou les seringue(s) préremplie(s) de Korjuny présentant la concentration requise indiquée dans le tableau 5 ci-dessous doivent faire l'objet d'une inspection visuelle visant à détecter toute particule étrangère ou coloration anormale.
- Le capuchon opercule doit être retiré délicatement en tenant la seringue préremplie avec l'embout vers le haut. **Ne pas** dévisser le capuchon ni le faire tourner.
- La canule fournie doit être fixée sur la seringue préremplie et la protection de la canule retirée. Pour chaque seringue, une nouvelle canule doit être utilisée.
- La canule 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). **Ne pas** administrer la seringue préremplie de Korjuny directement à un patient.
- La totalité du contenu de la seringue préremplie doit être injectée 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.
- Sur la base du tableau 5, les étapes précédentes doivent être répétées pour injecter le nombre requis de seringues préremplies dans la seringue de 50 ml.
- La seringue de 50 ml doit être rebouchée avec le capuchon et agitée délicatement pour mélanger la solution.
- Après avoir retiré le capuchon, toute bulle d'air doit être éliminée de la seringue de 50 ml.

- L'étiquette décollable rouge, qui est fournie à l'intérieur du couvercle de la boîte, et sur laquelle figure le texte «Korjunny dilué. Voie intrapéritonéale uniquement.» doit être collée sur la seringue de 50 ml. Il s'agit d'une mesure de précaution visant à s'assurer que Korjunny soit perfusé uniquement par voie intrapéritonéale.
- La seringue de 50 ml doit être introduite dans la pompe à perfusion.

Tableau 5 Nombre de seringues préremplies et volumes nécessaires pour la préparation de la solution de Korjunny pour perfusion intrapéritonéale

Perfusion/Dose	Nombre de seringues préremplies de 10 microgrammes	Nombre de seringues préremplies de 50 microgrammes	Volume total de solution de Korjunny à diluer pour perfusion	Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)	Volume final à administrer
1 ^{re} perfusion/ 10 microgrammes	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2 ^e perfusion/ 20 microgrammes	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 ^e perfusion/ 50 microgrammes	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 ^e perfusion/ 150 microgrammes	---	3	1,5 ml	48,5 ml	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 de l'administration intrapéritonéale. Le cathéter sera utilisé pour le drainage de l'ascite et l'administration de la solution de Korjunny dilué pour perfusion et de la 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 à la discrétion du médecin traitant le jour suivant la dernière perfusion.

Avant chaque administration de Korjony, 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 Korjony, 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.

La solution pour perfusion de Korjony diluée doit être administrée par voie intrapéritonéale sur une durée de perfusion d'au moins 3 heures à l'aide d'une pompe à perfusion constante, comme décrit ci-dessous:

- La tubulure de perfusion raccordée à la pompe à perfusion doit être préremplie avec la solution pour perfusion de Korjony diluée.
- La tubulure de perfusion doit être fixée sur le raccord en Y.
- Parallèlement à chaque administration de Korjony, 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/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 la perfusion prévue d'au moins 3 heures.
- Lorsque la seringue de 50 ml contenant la solution pour perfusion de Korjony 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 %), 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 spontané doit être effectué. Ensuite, le cathéter peut être retiré.

Élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Atnaahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

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

EU/1/24/1826/001
EU/1/24/1826/002

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

Date de première autorisation : 10 février 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

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

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG
Czernyring 22
Weststadt, Heidelberg
69115 Baden-Wuerttemberg
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eurofins PHAST GmbH,
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg 66424
Saarland
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 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 réduction du risque) est franchie.

- **Mesure additionnelle de réduction des risques**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque État membre dans lequel Korjunny est commercialisé, tous les patients/soignants susceptibles d'utiliser le catumaxomab

ont accès à/reçoivent la carte patient, qui informera les patients et leur expliquera les risques du syndrome de libération des cytokines (SLC) et du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). La carte patient contient également un message d'avertissement à l'intention des professionnels de santé traitant le patient, indiquant que le patient est traité par catumaxomab.

La **carte patient** doit contenir les messages clés suivants:

- Une description des principaux signes et symptômes du syndrome de libération des cytokines/du syndrome de réponse inflammatoire systémique.
- Une description des situations dans lesquelles il convient de consulter d'urgence un professionnel de santé ou demander une aide d'urgence, si les signes et symptômes du syndrome de libération des cytokines/du syndrome de réponse inflammatoire systémique apparaissent.
- Les coordonnées du médecin prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Korjuny 10 microgrammes solution à diluer pour perfusion
catumaxomab

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

Une seringue préremplie contient 10 microgrammes de catumaxomab dans une solution de 0,1 ml, ce qui correspond à 0,1 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
3 seringues préremplies
5 canules stériles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1826/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Korjunny 10 microgrammes solution à diluer stérile
catumaxomab
Voie intrapéritonéale uniquement, après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,1 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Korjuny 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion
catumaxomab

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
4 seringues préremplies
5 canules stériles

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

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

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

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1826/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Seringue préremplie

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

Korjuny 50 microgrammes solution à diluer stérile
catumaxomab
Voie intrapéritonéale uniquement, après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

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

(fait partie de l'emballage extérieur)

Korjuny dilué.

Voie intrapéritonéale uniquement.

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Korjony 10 microgrammes solution à diluer pour perfusion

Korjony 50 microgrammes solution à diluer pour perfusion

catumaxomab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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.
- 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. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Korjony et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Korjony
3. Comment utiliser Korjony
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Korjony
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Korjony et dans quels cas est-il utilisé

Korjony contient la substance active appelée le catumaxomab. Le catumaxomab est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui se lie à une cible située à la surface des cellules cancéreuses. Cette cible est appelée molécule d'adhésion cellulaire épithéliale (EpCAM) et se trouve à la surface de différents types de cellules cancéreuses. Elle est également présente sur les cellules cancéreuses dans le liquide d'ascite. L'ascite maligne est l'accumulation de liquide contenant des cellules cancéreuses dans l'abdomen des patients atteints de cancer.

Le catumaxomab active les cellules du système immunitaire (une partie des défenses naturelles du corps) pour détruire les cellules cancéreuses.

Korjony est utilisé pour traiter l'ascite maligne chez les adultes lorsque le traitement standard du cancer n'est plus possible.

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

N'utilisez jamais Korjony si vous êtes

- allergique au catumaxomab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- allergique aux protéines de rat et/ou de souris

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Korjony ou pendant le traitement si vous présentez:

- des signes d'une maladie connue sous le nom de syndrome de libération des cytokines. Il s'agit

d'une réaction immunitaire grave avec des symptômes tels que de la fièvre, une faible tension artérielle, des frissons, des difficultés respiratoires, de la fatigue, des maux de tête, des battements cardiaques rapides et une augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang. Veuillez prendre en compte les instructions mentionnées dans votre carte patient, par exemple quand vous devez consulter un médecin. Avant chaque perfusion de Korjuny, vous pouvez recevoir des médicaments qui aident à réduire les effets indésirables éventuels du syndrome de libération des cytokines.

- des signes de ce que l'on appelle le syndrome de réponse inflammatoire systémique. Les signes possibles sont de la fièvre, une augmentation des battements cardiaques, une respiration plus rapide et un nombre anormal de globules blancs. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes et prenez en compte les instructions mentionnées dans votre carte patient.
- une infection ou des signes d'une infection tels qu'une sensation de chaleur, de la fièvre, des frissons, un mal de gorge ou des ulcères buccaux. L'infection sera traitée avant d'administrer Korjuny.
- un volume sanguin réduit s'accompagnant de symptômes tels que des mains et des pieds froids, des étourdissements, des difficultés à uriner, un rythme cardiaque accéléré ou une faiblesse
- des symptômes d'un faible taux de protéines dans le sang tels que faiblesse, essoufflement ou rétention d'eau
- une pression artérielle faible accompagnée de symptômes tels que des sensations de vertige et d'évanouissement ou une faiblesse
- des problèmes hépatiques, notamment un caillot sanguin ou une obstruction de la veine porte (un vaisseau sanguin qui transporte du sang vers le foie à partir des intestins, de la rate, du pancréas et de la vésicule biliaire)
- des problèmes de reins

Examens médicaux et contrôles

- Avant d'administrer Korjuny, votre médecin vérifiera les maladies susceptibles d'affecter votre flux sanguin. Il s'agira notamment d'effectuer des analyses de votre volume sanguin, de votre taux de protéines sanguines, de votre pression artérielle, de votre pouls et de votre fonction rénale.
- Vous pourrez présenter des réactions liées à la perfusion pendant ou après la perfusion de Korjuny. Celles-ci peuvent parfois être sévères avec des symptômes tels que de la fièvre, une tension artérielle basse, des frissons, des maux de tête, des nausées, des vomissements, des douleurs musculaires et articulaires, des battements de cœur très rapides et un essoufflement. Il est recommandé que votre médecin vous garde en observation pendant au moins 24 heures après la première perfusion et au moins 6 heures après chaque perfusion ultérieure.
- Votre médecin peut également effectuer des tests pour vérifier votre fonction hépatique pendant le traitement par Korjuny.

Enfants et adolescents

Korjuny n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, étant donné qu'il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Korjuny

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Korjuny n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les effets de Korjuny sur le fœtus en développement sont inconnus et un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Si vous êtes susceptible de devenir enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le

traitement par Korjuny.

Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par ce médicament.

On ignore si le catumaxomab passe dans le lait maternel. Il peut y avoir un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités. Demandez conseil à votre médecin si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous avez des effets indésirables tels que des vertiges ou des effets indésirables liés à la perfusion pendant ou après l'administration.

Korjuny contient du polysorbate 80 et du sodium

Ce médicament contient 21,6 microgrammes de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie Korjuny 10 microgrammes et 108 microgrammes de polysorbate 80 dans chaque seringue préremplie Korjuny 50 microgrammes. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium». La quantité de sodium administrée par perfusion est supérieure à celle contenue dans le médicament en raison de la dilution de la solution à diluer avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Un volume supplémentaire de 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) est administré avant chaque administration de Korjuny et un volume de 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) est administré parallèlement à chaque administration de Korjuny.

3. Comment utiliser Korjuny

Korjuny vous sera administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Avant de commencer et pendant le traitement, vous recevrez des médicaments pour réduire la fièvre, la douleur ou l'inflammation causées par Korjuny.

Korjuny est administré par perfusion dans la cavité abdominale pendant une période d'au moins 3 heures et de 6 heures au maximum.

Vous recevrez 4 perfusions suivant une posologie croissante: 10, 20, 50 et 150 microgrammes. Les perfusions sont séparées par au moins 2 jours civils sans perfusion. Par exemple, vous recevrez une perfusion aux jours 0, 3, 7 et 10. Toutefois, votre médecin peut décider de prolonger le délai entre les perfusions afin de réduire le risque d'effets indésirables. La période globale de traitement ne doit pas dépasser un total de 21 jours.

Un cathéter est placé dans votre cavité abdominale pendant toute la période de traitement, jusqu'au jour suivant votre dernière perfusion.

Après la première perfusion de Korjuny, votre médecin vous surveillera pendant au moins 24 heures pour les réactions liées à la perfusion et au moins 6 heures après chaque perfusion suivante.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des **effets indésirables graves** suivants:

Très fréquents (pouvant concerner plus d'une personne sur 10)

- **effets indésirables liés à la perfusion**

Pendant et après la perfusion de Korjuny, les patients peuvent présenter des effets indésirables liés à la perfusion. Il s'agit notamment de symptômes tels que de la fièvre, une faible tension artérielle, des frissons, des maux de tête, des nausées, des vomissements et des douleurs musculaires et articulaires. La perfusion peut également provoquer des battements cardiaques rapides, un essoufflement, des symptômes cutanés et de la fatigue. Ces symptômes surviennent principalement dans les 24 heures suivant la perfusion et peuvent mettre votre vie en danger. Ces effets indésirables nécessitent un traitement immédiat.

Votre médecin peut envisager de réduire la vitesse de perfusion de Korjuny ou de vous administrer un traitement supplémentaire pour réduire les symptômes graves.

D'autres effets indésirables peuvent survenir aux fréquences suivantes:

Très fréquents (pouvant concerner plus d'une personne sur 10)

- syndrome de réponse inflammatoire appelé syndrome de libération des cytokines – voir rubrique 2, «Mises en garde et précautions».
- nausées, vomissements, diarrhée
- douleurs abdominales
- fièvre, frissons, fatigue, douleur
- augmentation du taux sanguin de protéine C-réactive (un marqueur de l'inflammation)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- infection
- diminution du nombre de globules rouges
- augmentation du nombre de globules blancs, ou de globules blancs spécifiques appelés neutrophiles
- carence en certains globules blancs appelés lymphocytes
- syndrome de réponse inflammatoire systémique – voir rubrique 2, «Mises en garde et précautions».
- hypersensibilité
- perte d'appétit
- déshydratation
- faible taux de sodium, de potassium ou de calcium dans le sang
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- diminution du taux de protéines dans le sang, comme l'albumine
- anxiété
- sensations vertigineuses
- accélération du rythme cardiaque
- tension artérielle faible ou élevée
- bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
- inconfort abdominal, flatulences
- brûlures d'estomac
- douleurs dans le haut de l'abdomen
- occlusion partielle de l'intestin
- augmentation du taux sanguin de bilirubine, un pigment jaune produit de la dégradation du sang
- inflammation du canal biliaire
- inflammation allergique de la peau
- éruption cutanée, rougeurs de la peau, démangeaisons
- transpiration excessive
- douleurs dorsales, douleurs musculaires, douleurs articulaires
- sang dans les urines, excès de protéines dans les urines
- faiblesse
- douleurs dans la poitrine

- inflammation
- gonflement des tissus provoqué par un excès de liquide
- symptômes grippaux
- sensation de malaise
- accumulation de liquide dans les bras et/ou les jambes
- niveaux d'oxygène insuffisants dans l'ensemble du corps ou dans une zone du corps
- difficultés respiratoires, liquide dans le thorax
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques, telles que l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, la phosphatase alcaline et la gamma-glutamyl-transférase
- augmentation de la température corporelle
- augmentation des taux sanguins d'urée, de procalcitonine, d'amylase, de créatinine phosphatase, le produit de dégradation du tissu musculaire appelé créatinine
- diminution du taux de pigment des globules rouges
- augmentation du nombre de plaquettes sanguines
- diminution de la quantité totale de protéines
- diminution du poids

Peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à une personne sur 100)

- muguet
- infection cutanée
- inflammation du tissu adipeux sous la peau avec des nodules cutanés sur les chevilles
- infection à l'herpès, infection localisée, infection des voies urinaires
- inflammation des poumons
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, réduction de la coagulation sanguine
- manque de globules blancs, tels que les neutrophiles
- faible taux de sucre dans le sang
- faible taux de magnésium dans le sang
- rétention hydrique
- agitation, dépression
- sensation anormale, telle que piqûres, picotements et démangeaisons
- troubles sensoriels dans les mains ou les pieds causés par des lésions nerveuses
- troubles nerveux affectant simultanément de nombreux nerfs des bras et/ou les jambes
- évanouissement, léthargie
- tremblements incontrôlables, crise
- altération du goût
- vision floue
- sensation d'accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque irrégulier
- faiblesse cardiaque
- blocage d'une artère pulmonaire
- détresse respiratoire, crampe des muscles bronchiques
- toux, hoquet
- migration des cellules inflammatoires ou des cellules tumorales dans le tissu pulmonaire, insuffisance pulmonaire
- douleurs dans la gorge et le larynx
- respiration plus rapide, respiration sifflante
- crampes anormales
- sécheresse buccale
- absence de selles
- réduction de la vidange de l'estomac
- douleur abdominale basse
- rigidité abdominale
- accumulation de liquide dans la cavité abdominale
- reflux de la bile de la première section de l'intestin grêle vers l'estomac
- trouble de l'estomac

- diminution de l'activité de l'estomac et des intestins
- inflammation de la membrane qui tapisse la cavité abdominale et recouvre les organes abdominaux
- haut-le-cœur
- occlusion de l'intestin grêle
- inconfort digestif
- vomissements de sang
- inflammation de la muqueuse interne de la bouche
- inflammation du foie avec destruction des cellules, inflammation du foie due aux médicaments
- insuffisance hépatique
- diminution du flux biliaire
- fonction hépatique anormale
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux causés par des problèmes hépatiques
- sueurs nocturnes;
- rougeurs de la paume, urticaire et autres réactions cutanées
- douleurs osseuse, douleurs aux flancs
- douleurs affectant les muscles et le squelette, douleurs dans les bras et les jambes
- miction douloureuse et difficile, diminution de la production d'urine
- augmentation du nombre de globules blancs dans les urines
- insuffisance rénale, douleur rénale
- inflammation au site d'application
- douleur au site du cathéter, fuite d'un liquide
- sensation de satiété après avoir mangé très peu d'aliments
- sensation de froid ou de chaud
- réactions au site d'injection
- inflammation des muqueuses sécrétrices
- soif
- rougissement cutané au site du cathéter
- détérioration générale de l'état de santé
- douleur pelvienne
- résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux d'enzymes hépatiques
- augmentation des taux de transaminases des enzymes hépatiques
- diminution de la saturation en oxygène dans le sang
- augmentation des taux sanguins de bilirubine conjuguée, d'acide urique, de fibrinogène, de lactate déshydrogénase, de lipase
- diminution du taux de fer et de chlorure dans le sang
- diminution de la température corporelle
- diminution du pourcentage de cellules sanguines dans le volume sanguin
- urobiline dans les urines
- cellules dans l'urine, y compris globules blancs
- temps de thromboplastine activée prolongé – un test visant à contrôler la coagulation du sang
- augmentation du rapport international normalisé, ce qui montre que la coagulation du sang est trop lente
- problèmes au cours de l'administration: douleur, divergence des bords adjacents de la plaie, complication anastomotique (par exemple, saignement ou fuite au niveau des connexions entre les vaisseaux ou les organes creux)

Déclaration des effets secondaires

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. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en **Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Korjuny

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage 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

Que contient Korjuny

- La substance active est le catumaxomab.
Une seringue préremplie Korjuny 10 microgrammes contient 10 microgrammes de catumaxomab dans 0,1 ml de solution à diluer, ce qui correspond à 0,1 mg/ml.
Une seringue préremplie Korjuny 50 microgrammes contient 50 microgrammes de catumaxomab dans 0,5 ml de solution à diluer, ce qui correspond à 0,1 mg/ml.
- Les autres composants sont le citrate de sodium (E331), l'acide citrique monohydraté (E330), le polysorbate 80 (E433) et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2, «Korjuny contient du polysorbate 80 et du sodium».

Comment se présente Korjuny et contenu de l'emballage extérieur

Korjuny est une solution à diluer pour perfusion claire et incolore (solution à diluer stérile) contenue dans des seringues en verre préremplies munies d'un capuchon opercule.

Tailles d'emballage:

- Korjuny 10 microgrammes: 3 seringues préremplies et 5 canules dans une boîte avec un code couleur bleu
- Korjuny 50 microgrammes: 4 seringues préremplies et 5 canules dans une boîte avec un code couleur rouge

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

Fabricant

Eurofins PHAST GmbH,
Kardinal-Wendel-Strasse 16
Homburg 66424
Saarland
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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence

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

Matériel et équipement requis pour la dilution et l'administration de Korjuny

- Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
- seringues de 50 ml en polypropylène
- capuchon pour 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 avec revêtement en silicone
- pompe à perfusion de précision

Dilution avant administration

Korjuny 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.

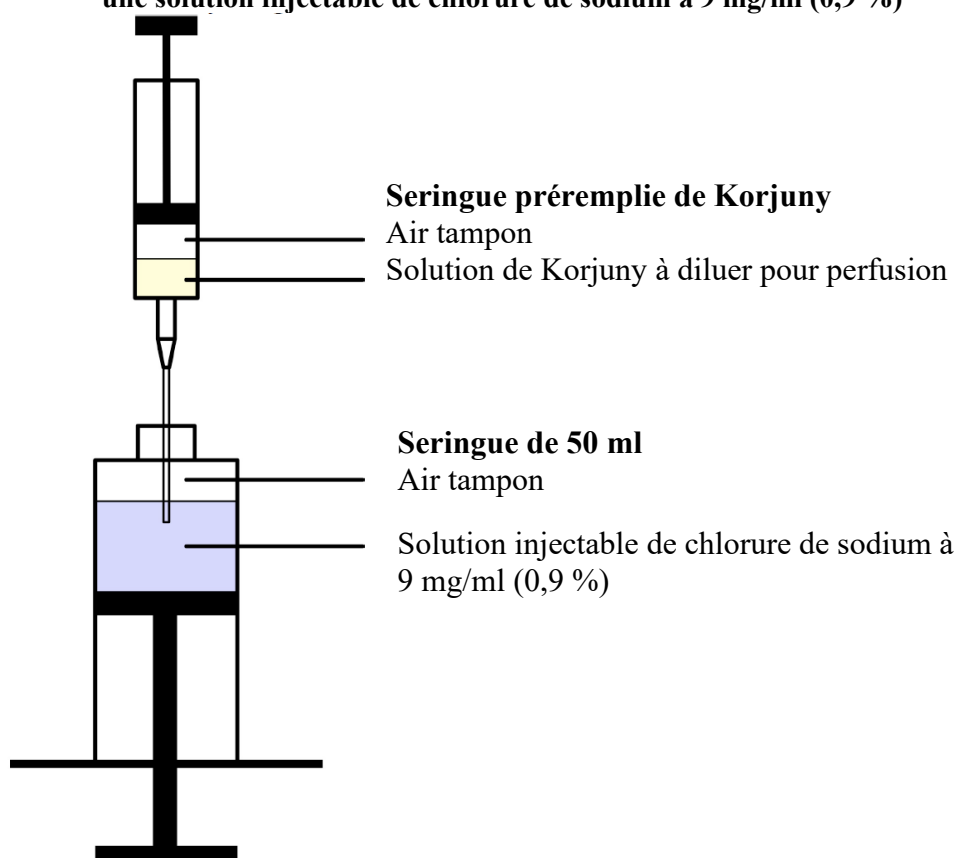
- Le volume de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) indiqué dans le tableau doit être extrait à l'aide d'une seringue de 50 ml.
- 3 ml au moins d'air tampon doivent être ajoutés dans la seringue de 50 ml.
- La ou les seringue(s) préremplie(s) de Korjuny présentant la concentration requise indiquée dans le tableau doivent faire l'objet d'une inspection visuelle visant à détecter toute particule étrangère ou coloration anormale.
- Le capuchon opercule doit être retiré délicatement en tenant la seringue préremplie avec l'embout vers le haut. **Ne pas** dévisser le capuchon ni le faire tourner.
- La canule fournie doit être fixée à la seringue préremplie et la protection de la canule retirée. Pour chaque seringue, une nouvelle canule doit être utilisée.
- La canule 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). **Ne pas** administrer la seringue préremplie de Korjuny directement à un patient.
- La totalité du contenu de la seringue préremplie doit être injectée 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.
- Sur la base du tableau, les étapes précédentes doivent être répétées pour injecter le nombre requis de seringues préremplies dans la seringue de 50 ml.
- La seringue de 50 ml doit être rebouchée avec le capuchon et agitée délicatement pour mélanger la solution.
- Après avoir retiré le capuchon, toute bulle d'air doit être éliminée de la seringue de 50 ml.
- L'étiquette décollable rouge, qui est fournie à l'intérieur du couvercle de la boîte, et sur laquelle figure le texte «Korjuny dilué. Voie intrapéritonéale uniquement.» doit être collée sur la seringue de 50 ml. Il s'agit d'une mesure de précaution visant à s'assurer que Korjuny soit perfusé uniquement par voie intrapéritonéale.
- La seringue de 50 ml doit être introduite dans la pompe à perfusion.

Tableau Nombre de seringues préremplies et volumes nécessaires pour la préparation de la solution de Korjuny pour perfusion intrapéritonéale

Perfusion/Dose	Nombre de seringues préremplies de 10 microgrammes	Nombre de seringues préremplies de 50 microgrammes	Volume total de solution de Korjuny à diluer pour perfusion	Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)	Volume final à administrer
1 ^{re} perfusion/	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml

10 microgrammes					
2 ^e perfusion/ 20 microgrammes	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3 ^e perfusion/ 50 microgrammes	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4 ^e perfusion/ 150 microgrammes	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figure Transfert de Korjunny de la seringue préremplie vers la seringue de 50 ml contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)



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.

Mode d'administration

Le cathéter d'administration intrapéritonéale doit être mis en place sous guidage échographique par un médecin expérimenté dans le domaine de l'administration intrapéritonéale. Le cathéter sera utilisé pour le drainage de l'ascite et l'administration de la solution de Korjunny dilué pour perfusion et de la 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 à la discrétion du médecin traitant le jour suivant la dernière perfusion.

Avant chaque administration de Korjunny, 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 Korjuny, 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.

La solution pour perfusion de Korjuny diluée doit être administrée par voie intrapéritonéale sur une durée de perfusion d'au moins 3 heures à l'aide d'une pompe à perfusion constante, comme décrit ci-dessous:

- La tubulure de perfusion raccordée à la pompe à perfusion doit être préremplie avec la solution pour perfusion de Korjuny diluée.
- La tubulure de perfusion doit être fixée sur le raccord en Y.
- Parallèlement à chaque administration de Korjuny, 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/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 la perfusion prévue d'au moins 3 heures.
- Lorsque la seringue de 50 ml contenant la solution pour perfusion de Korjuny 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 %), 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 spontané doit être effectué. Ensuite, le cathéter peut être retiré.

Élimination

Pas d'exigences particulières.