

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Korjony 10 microgrammi concentrato per soluzione per infusione  
Korjony 50 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Korjony 10 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

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

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

#### *Eccipienti con effetti noti*

Una siringa preriempita contiene 21,6 microgrammi di polisorbato 80.

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

### Korjony 50 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

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

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

#### *Eccipienti con effetti noti*

Una siringa preriempita contiene 108 microgrammi di polisorbato 80.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Korjony è indicato per il trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna in adulti affetti da carcinomi positivi alla molecola di adesione delle cellule epiteliali (EpCAM) e non idonei a un'ulteriore terapia antitumorale sistemica.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Korjunny deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

### Test dell'EpCAM

La positività all'EpCAM ( $\geq 400$  cellule positive all'EpCAM/ $10^6$  cellule analizzate nel liquido ascitico) deve essere valutata mediante un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) recante marcatura CE per la corrispondente destinazione d'uso. Se l'IVD contrassegnato da marcatura CE non è disponibile, deve essere utilizzato un test alternativo convalidato (vedere paragrafo 5.1).

### Posologia

Prima dell'infusione intraperitoneale, è raccomandata la somministrazione di un medicinale per il trattamento profilattico dei sintomi da rilascio di citochine, inclusi analgesici, antipiretici e antiflogistici non steroidei (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Gli effetti indesiderati associati al trattamento con catumaxomab devono essere gestiti secondo le indicazioni mediche e secondo l'attuale standard di cura.

Il regime posologico di Korjunny comprende le 4 infusioni intraperitoneali elencate nella tabella 1.

**Tabella 1 Regime posologico di Korjunny**

Numero dell'infusione	Dose	Giorno
1	10 microgrammi	0
2	20 microgrammi	3
3	50 microgrammi	7
4	150 microgrammi	10

I pazienti devono rimanere sotto stretta sorveglianza medica per almeno 24 ore dopo la prima infusione di Korjunny. Dopo le infusioni di Korjunny, per le dosi rimanenti, i pazienti possono essere ricoverati in ospedale per almeno 6 ore o più a lungo, a discrezione del medico curante, al fine di salvaguardare la sicurezza del paziente.

Se necessario, l'intervallo tra i giorni di infusione può essere prolungato a discrezione del medico curante, al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse. Il periodo di trattamento complessivo non deve superare 21 giorni.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, non è necessario alcun adeguamento della dose. Per i pazienti con compromissione epatica severa e/o con più del 70 % di metastasi epatiche e/o trombosi/ostruzione della vena porta, non sono stati condotti studi. Il trattamento di questi pazienti con Korjunny deve essere preso in considerazione solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Per i pazienti con compromissione renale lieve, non è necessario alcun adeguamento della dose. Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa, non sono stati condotti studi. Il trattamento di questi pazienti con Korjunny deve essere preso in considerazione solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Korjunny non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Korjunny deve essere somministrato esclusivamente attraverso infusione intraperitoneale. Korjunny non deve essere somministrato in bolo intraperitoneale o attraverso qualunque altra via di somministrazione. Per informazioni sul sistema di perfusione da utilizzare, vedere paragrafo 6.5.

Korjunny deve essere somministrato per infusione intraperitoneale a velocità costante, con un tempo di infusione di almeno 3 ore. Negli studi clinici sono stati esaminati tempi di infusione di 3 ore e di 6 ore. Per la prima delle 4 dosi e sulla base delle condizioni di salute del paziente può essere preso in considerazione un tempo di infusione di 6 ore.

### *Precauzioni da prendere prima della somministrazione del medicinale*

Prima della somministrazione di Korjunny, il concentrato per soluzione per infusione va diluito in sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %). La soluzione per infusione diluita di Korjunny va somministrata per via intraperitoneale come infusione a velocità costante, con l'utilizzo di un apposito sistema a pompa.

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

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Ipersensibilità alle proteine murine (di ratto e/o topo).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Korjunny non deve essere somministrato in bolo o attraverso qualunque altra via che non sia quella intraperitoneale.

### Sintomi correlati alla sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Poiché le citochine proinfiammatorie e citotossiche vengono rilasciate a seguito del legame di catumaxomab alle cellule immunitarie e tumorali, durante e dopo la somministrazione di catumaxomab sono stati segnalati sintomi clinici correlati al rilascio di citochine, inclusi episodi di febbre, ipotensione, sintomi gastrointestinali, cefalea, mialgia, artralgia, tachicardia, brividi, sintomi respiratori, sintomi cutanei e stanchezza.

Nonostante il trattamento preliminare (vedere paragrafi 4.2 e 5.1), i pazienti possono manifestare CRS, come descritto in precedenza, con un'intensità fino al grado 4 (vedere paragrafo 4.8). Se in qualsiasi momento si manifestassero segni o sintomi da CRS, i pazienti dovranno rivolgersi immediatamente a un medico. I CRS devono essere trattati secondo le indicazioni mediche e in accordo con l'attuale standard di cura.

### Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)

Durante e dopo il trattamento con catumaxomab è stato segnalato un episodio isolato di SIRS (con febbre concomitante, frequenza cardiaca e respiratoria aumentate e conta dei leucociti anormale). Se in qualsiasi momento si manifestassero segni o sintomi da CRS, i pazienti dovranno rivolgersi immediatamente a un medico. La SIRS deve essere trattata secondo le indicazioni mediche e in accordo con l'attuale standard di cura.

### Infezioni acute

In presenza di fattori che interferiscono con il sistema immunitario, in particolare le infezioni acute, la somministrazione di catumaxomab non è raccomandata. I pazienti devono essere monitorati prima e

dopo la somministrazione di Korjunny, per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione e sottoporli, quindi, a una terapia adeguata.

#### Affezioni che incidono sullo stato emodinamico dei pazienti

Il trattamento con Korjunny richiede, in via preliminare, una corretta gestione medica del drenaggio ascitico, al fine di assicurare stabilità alle funzioni circolatoria e renale. Questo deve prevedere il drenaggio ascitico almeno fino all'arresto del flusso spontaneo o all'alleviamento dei sintomi.

Prima di ogni infusione di Korjunny, devono essere valutati il volume ematico, le proteine nel sangue, la pressione arteriosa, il polso e la funzionalità renale. Condizioni quali ipovolemia, ipoproteinemia, ipotensione, scompenso circolatorio e compromissione renale acuta, devono essere risolte prima di ogni infusione di Korjunny.

#### Funzione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, non è necessario alcun adeguamento della dose. In studi clinici, dopo le infusioni di catumaxomab, sono stati osservati aumenti transitori dei parametri epatici che, nella maggior parte dei pazienti, sono successivamente migliorati subito dopo il completamento dell'ultima infusione di catumaxomab. In rari casi, possono manifestarsi danno epatico da farmaci (DILI) indotto da catumaxomab o epatite, che potenzialmente può portare a insufficienza epatica, compreso un esito letale. I pazienti trattati con Korjunny devono essere strettamente monitorati per rilevare eventuali segni di parametri epatici elevati, clinicamente significativi.

Per i pazienti con compromissione epatica severa e/o con più del 70 % del volume del fegato interessato da malattia metastatica e/o trombosi/ostruzione della vena porta, non sono stati condotti studi. Il trattamento di tali pazienti con catumaxomab deve essere preso in considerazione solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione renale

Catumaxomab non viene escreto per via renale. I pazienti con compromissione renale da moderata a severa, non sono stati oggetto di studio. Il trattamento di tali pazienti con Korjunny deve essere preso in considerazione solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere paragrafo 5.2).

#### Dolore addominale

Il dolore addominale è stato comunemente segnalato quale reazione avversa. Questo effetto transitorio è considerato, in parte, una conseguenza della via di somministrazione intraperitoneale.

#### Monitoraggio

È raccomandato un adeguato monitoraggio del paziente dopo la fine dell'infusione di Korjunny, con una stretta sorveglianza medica per almeno 24 ore dopo la prima infusione di Korjunny e di almeno 6 ore dopo quelle successive.

#### Performance status e indice di massa corporea (IMC)

Nello studio registrativo (*pivotal*) IP-REM-AC-01, i pazienti con un punteggio sulla scala di Karnofsky pari a < 60 e con IMC di < 17 o > 40 kg/m<sup>2</sup>, non sono stati studiati. Il trattamento di questi pazienti con Korjunny è a discrezione del medico curante.

#### Scheda per il paziente

Il medico prescrittore deve discutere con il paziente circa i rischi della terapia con Korjunny. Al paziente deve essere consegnata la scheda per il paziente e informato di portarla sempre con sé. La

scheda per il paziente descrive i segni e i sintomi comuni da CRS e da SIRS e contiene le istruzioni su quando un paziente deve consultare un medico.

### Eccipiente

Questo medicinale contiene 21,6 microgrammi di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita di Korjony 10 microgrammi e 108 microgrammi di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita di Korjony 50 microgrammi. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”. La quantità di sodio somministrata per infusione è superiore a quella contenuta nel medicinale in virtù della diluizione del concentrato con sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %). Prima di ogni somministrazione di Korjony viene somministrato un volume aggiuntivo di 500 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) e, in parallelo con ogni somministrazione di Korjony, vengono somministrati 250 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) (vedere paragrafo 6.6).

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

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

#### Donne in età fertile

Korjony non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Gravidanza

Non ci sono dati circa l'uso di catumaxomab in donne in gravidanza, o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a evidenziare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Korjony non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se catumaxomab/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Korjony, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di catumaxomab sulla fertilità.

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

Korjony altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Occorre consigliare ai pazienti che sviluppano sintomi associati a infusione di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state ipertensione (62 %), dolore addominale (42 %), nausea (41 %) e vomito (38 %). Le reazioni avverse più gravi sono sindrome da risposta infiammatoria sistemica e insufficienza epatica.

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono derivate da un'analisi integrata di sicurezza di 11 studi, inclusi 4 studi in pazienti con ascite maligna e 7 studi in pazienti con altri tipi di cancro. Sono compresi i dati del periodo dello studio principale randomizzato e controllato derivanti dallo studio registrativo (*pivotal*) IP-REM-AC-01. Dei 517 pazienti inclusi nell'analisi, a 293 pazienti è stato somministrato catumaxomab per via intraperitoneale, come infusione di 6 ore e a 224 pazienti è stato somministrato catumaxomab per via intraperitoneale, come infusione di 3 ore.

Nella tabella 2, le reazioni avverse sono elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ). All'interno di ogni classe di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di severità.

**Tabella 2 Reazioni avverse segnalate dai pazienti sottoposti a trattamento con catumaxomab**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione
	Non comune	Candidiasi orale, infezione della cute, eritema indurato*, herpes simplex*, infezione localizzata*, infezione polmonare*, infezione delle vie urinarie*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, leucocitosi, linfopenia
	Non comune	Coagulopatia*, leucopenia*, neutropenia*, trombocitopenia*, trombocitemia
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune	Sindrome da rilascio di citochine**
	Comune	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica, ipersensibilità*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto, disidratazione, ipokaliemia, iponatremia, ipoalbuminemia, iperglicemia*, ipocalcemia*, ipoproteinemia*
	Non comune	Ritenzione di liquidi*, ipoglicemia, polidipsia, ipomagnesiemia*
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia*
	Non comune	Agitazione, depressione*
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro
	Non comune	Sincope, tremore, parestesia, convulsione*, letargia, neuropatia sensitiva periferica*, polineuropatia*, disgeusia*
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine*
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
	Non comune	Tachicardia sinusale, palpitazioni*, aritmia*, insufficienza cardiaca*

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, ipotensione, rossore, vampate di calore*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea*, ipossia, versamento della pleura*
	Non comune	Embolia polmonare, sindrome da distress respiratorio acuto*, broncospasmo*, tosse*, singhiozzo*, infiltrazione polmonare*, dolore faringolaringeo, sofferenza respiratoria*, insufficienza respiratoria*, tachipnea*, respiro sibilante*
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea
	Comune	Fastidio addominale, distensione dell'addome, dolore addominale alto, malattia da reflusso gastroesofageo, subileo, flatulenza*
	Non comune	Crampi addominali, bocca secca, ileo paralitico, svuotamento gastrico compromesso, rigidità addominale*, ascite*, reflusso duodenogastrico*, patologia gastrica*, ipomotilità gastrointestinale*, bruciore di stomaco*, peritonite*, conati di vomito*, ostruzione dell'intestino tenue*, fastidio allo stomaco*, dolore addominale basso, ematemesi*, stomatite*
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia, colangite*
	Non comune	Epatite citolitica***, insufficienza epatica****, colestasi*, funzionalità epatica anormale*, epatite tossica*, itterizia*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Dermatite allergica, eruzione cutanea, eritema, iperidrosi, prurigine
	Non comune	Sudorazioni notturne, orticaria, eritema palmare*, eruzione cutanea pruriginosa*, reazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore dorsale, mialgia, artralgia*
	Non comune	Dolore osseo, dolore al fianco*, dolore muscoloscheletrico*, dolore a un arto*
Patologie renali e urinarie	Comune	Ematuria, proteinuria*
	Non comune	Disuria*, leucocituria, oliguria*, insufficienza renale*, insufficienza renale acuta*, dolore renale*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Dolore pelvico
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia, brividi, stanchezza, dolore
	Comune	Astenia*, infiammazione, edema, dolore toracico, malattia simil-influenzale*, malessere*, edema periferico*
	Non comune	Infiammazione in sede di applicazione, dolore in sede di catetere, sazietà precoce*, stravasamento, sensazione di freddo*, sensazione di caldo*, reazione in sede di iniezione*,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
		infiammazione della mucosa*, sete, eritema in sede di catetere*, deterioramento dello stato di salute fisica generale*
Esami diagnostici	Molto comune	Proteina C-reattiva aumentata
	Comune	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, temperatura corporea aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, emoglobina diminuita, conta dei neutrofili aumentata, proteine totali diminuite, peso diminuito, conta leucocitaria aumentata, creatinina ematica aumentata*, potassio ematico diminuito*, enzima epatico aumentato*, procalcitonina aumentata*, urea ematica aumentata, amilasi ematica aumentata*, creatinfosfochinasi ematica aumentata*, conta delle piastrine aumentata*
	Non comune	Bilirubina coniugata aumentata, temperatura corporea diminuita, saturazione di ossigeno diminuita, transaminasi aumentate, fibrinogeno ematico aumentato*, ferro ematico diminuito*, latticodeidrogenasi ematica aumentata*, pressione arteriosa aumentata*, cellule nelle urine*, enzimi epatici elevati, ematocrito diminuito, lipasi aumentata*, prova di funzionalità epatica anormale*, conta eritrocitaria diminuita*, urobilina urinaria presente, globuli bianchi nelle urine positivi, tempo di tromboplastina attivata prolungato*, cloruro ematico diminuito*, sodio ematico diminuito*, acido urico ematico aumentato*, rapporto internazionale normalizzato aumentato*
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Non comune	Complicanza anastomotica*, dolore procedurale*, deiscenza di ferita*

\* Sono inclusi i termini di reazione avversa indicati dall'asterisco a causa dell'inclusione di n=7 studi in indicazioni diverse dall'ascite maligna (ad es., in soggetti oncologici sottoposti a chirurgia curativa e a somministrazione intraoperatoria di catumaxomab).

\*\* n=7 casi di sindrome da rilascio di citochine (CRS) sono stati specificamente segnalati come termini di episodio in 6 dei 517 soggetti trattati ciascuno con catumaxomab negli 11 studi inclusi nell'analisi (classe di frequenza "comune"). Tuttavia, la frequenza di CRS indicata nella tabella di cui sopra si basa sull'analisi retrospettiva, basata su algoritmi, della CRS utilizzata nello studio registrativo (*pivotal*) IP-REM-AC-01, in cui l'algoritmo ha preso in considerazione le diagnosi di CRS, nonché una combinazione di sintomi quali febbre, ipotensione, sintomi gastrointestinali, cefalea, mialgia, artralgia, tachicardia, brividi, sintomi respiratori, sintomi cutanei e stanchezza.

\*\*\* n=3 casi di epatite citolitica sono stati segnalati in 3 soggetti; tuttavia, 2 casi erano di lieve intensità e uno di intensità moderata e tutti e 3 i casi sono stati considerati non severi.

\*\*\*\* n=5 casi di insufficienza epatica sono stati segnalati in 3 soggetti; tutti i casi si sono presentati con un'intensità moderata e valutati come non severi. La maggior parte di questi casi consisteva in un aumento dei valori epatici/epatobiliari di laboratorio.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Sindrome da rilascio di citochine*

Sindrome da rilascio di citochine (CRS), identificata sulla base dell'insorgenza di sintomi distintivi per la CRS (febbre, ipotensione, sintomi gastrointestinali, cefalea, mialgia, artralgia, tachicardia, brividi, sintomi respiratori, sintomi cutanei e stanchezza), in stretta relazione temporale (febbre e almeno 2 reazioni avverse aggiuntive entro una finestra temporale di 4 giorni). Al momento della conduzione dello studio registrativo (*pivotal*), il 72 % dei pazienti esposti a catumaxomab (ISS2) ha subito almeno un evento avverso conteggiato come sintomi distintivi della CRS durante l'infusione di catumaxomab o entro 1 giorno dalla stessa. Poiché l'analisi era altamente aspecifica, i dati dello studio registrativo

(*pivotal*) sono stati rianalizzati secondo un algoritmo basato sulle definizioni e sulle linee guida attuali per la CRS. Sulla base di questa nuova analisi, il 23 % dei pazienti trattati con catumaxomab ha manifestato CRS nel periodo dello studio principale o nel periodo di crossover dello studio clinico registrativo (*pivotal*) di fase II/III.

Nella maggior parte dei casi, la CRS era di grado CTCAE 1 o 2. Dei 41 casi sospetti di CRS, 3 erano di grado 1, 27 di grado 2, 10 di grado 3 e 1 era di grado 4. I sintomi da rilascio di citochine possono essere alleviati o evitati facendo uso della premedicazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

La SIRS (con febbre concomitante, frequenza cardiaca e respiratoria aumentata e conta dei leucociti anormale), è stata segnalata in 2 pazienti su 203 esposti a catumaxomab nello studio registrativo (*pivotal*) (157 nel periodo dello studio principale, 46 dopo il passaggio dal gruppo di controllo a catumaxomab). In entrambi i pazienti, la SIRS era di grado 4, ha richiesto il l'ospedalizzazione/il prolungamento della ospedalizzazione e ha comportato l'interruzione del trattamento.

#### *Dolore addominale*

Nel periodo dello studio principale dello studio registrativo (*pivotal*), nel 38,9 % dei pazienti, il dolore addominale è stato segnalato come reazione avversa, di grado pari o superiore a 3, nell'8,9 % dei pazienti, e si è risolto nel corso di un trattamento sintomatico.

#### *Valori epatici di laboratorio*

Dopo la somministrazione di catumaxomab, sono stati comunemente osservati aumenti transitori degli enzimi epatici [alanina transaminasi (ALT), aspartato transaminasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP), gamma-glutamyl transferasi (GGT)] e bilirubina totale. In generale, le variazioni nei parametri di laboratorio non sono risultate clinicamente significative e per lo più sono tornate al valore basale dopo la fine del trattamento. Nello studio clinico registrativo (*pivotal*) di fase II/III, 12 pazienti (5,6 %) trattati con catumaxomab hanno manifestato un aumento dei livelli di ALT > 3 × limite superiore del valore normale (ULN) in associazione con bilirubina > 2 × ULN. In 2 pazienti su 12 i valori hanno continuato ad aumentare dopo la fine dell'infusione, mentre in 10 pazienti su 12 l'aumento è risultato reversibile, e ha mostrato una tendenza al miglioramento poco dopo l'ultima infusione di catumaxomab. Un'ulteriore diagnosi o terapia deve essere presa in considerazione solo in presenza di un aumento clinicamente significativo o persistente.

#### *Durata dell'infusione*

Sono disponibili dati relativi all'infusione di catumaxomab della durata di 3 ore, sulla base di studi condotti su ascite maligna e di studi riguardanti altre indicazioni oncologiche, principalmente cancro dell'ovaio e cancro dello stomaco. Il profilo di sicurezza di catumaxomab con un tempo di infusione di 3 ore, rispetto a quello di 6 ore, è, in generale, comparabile per quanto riguarda natura, frequenza e severità delle reazioni avverse. È stato osservato un aumento della frequenza di alcune reazioni avverse in relazione alla somministrazione di 3 ore, tra cui brividi e ipotensione (gradi 1 o 2), diarrea (tutti i gradi), stanchezza (gradi 1 o 2), anemia (tutti i gradi) e versamento della pleura (gradi 1 o 2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Negli studi sull'incremento progressivo della dose, sono state studiate dosi pianificate più elevate di catumaxomab, fino a singoli cicli di trattamento di catumaxomab di 10-20-50-200-200 microgrammi. Nel complesso, gli effetti osservati con dosi di catumaxomab superiori alla dose proposta erano in linea con le reazioni avverse note correlate alla somministrazione e al meccanismo di azione di catumaxomab. I valori di laboratorio, in particolare le variazioni dei parametri epatici, hanno evidenziato aumenti transitori dose-dipendenti, con una tendenza all'accumulo.

### Trattamento

Non è disponibile alcun antidoto per catumaxomab. In caso di sovradosaggio, il trattamento sintomatico deve essere avviato a discrezione del medico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX03

### Meccanismo d'azione

Catumaxomab è un anticorpo monoclonale trifunzionale ibrido, ratto-topo, diretto specificamente contro la molecola di adesione delle cellule epiteliali (EpCAM) e l'antigene CD3. L'antigene EpCAM è espresso sulla maggior parte dei tumori, in particolare i carcinomi. Il CD3 è espresso su cellule T mature come un componente del recettore delle cellule T. Un terzo sito di legame funzionale nella regione Fc di catumaxomab consente l'interazione con cellule immunitarie accessorie attraverso i gamma-recettori Fc. Per le caratteristiche proprietà di legame di catumaxomab, cellule tumorali, cellule T e cellule immunitarie accessorie vengono a trovarsi a stretto contatto. In tal modo viene indotta una reazione immunologica congiunta diretta contro le cellule tumorali che coinvolge differenti meccanismi d'azione, quali l'attivazione delle cellule T, l'eliminazione mediata dalle cellule T attraverso il sistema granzima-perforina, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC), citotossicità complemento-dipendente (CDC) e fagocitosi. Ne risulta la distruzione delle cellule tumorali nella cavità peritoneale, con conseguente eliminazione di una delle principali cause di ascite maligna.

### Effetti farmacodinamici

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

### Efficacia clinica

L'efficacia di catumaxomab è stata valutata in uno studio clinico di fase II/III. I pazienti di origine non caucasica non sono stati inclusi in questo studio clinico.

### *IP-REM-AC-01*

Uno studio clinico registrativo (*pivotal*), a due bracci, randomizzato, in aperto, di fase II/III,

condotto su 258 pazienti con ascite maligna sintomatica causata da carcinomi EpCAM-positivi, 170 dei quali sono stati randomizzati al trattamento con catumaxomab. La presenza di cellule EpCAM-positive nel liquido ascitico è stata determinata mediante un test immunoistochimico (IHC). I pazienti erano idonei per l'arruolamento se il liquido ascitico conteneva  $\geq 400$  cellule EpCAM-positive/10<sup>6</sup> cellule ascitiche analizzate. Questo studio ha confrontato la paracentesi più catumaxomab rispetto alla sola paracentesi (controllo).

Catumaxomab è stato somministrato ai pazienti per i quali la terapia standard non era disponibile o non era più praticabile e che presentavano un Karnofsky performance status scale di almeno 60. Catumaxomab è stato somministrato in quattro infusioni intraperitoneali con dosi crescenti di 10, 20, 50 e 150 microgrammi, rispettivamente, al giorno 0, 3°, 7° e 10. Nei giorni di infusione (giorno 0, 3°, 7° e 10), i pazienti sono stati ospedalizzati per almeno 24 ore (vedere paragrafo 4.2).

Tra i pazienti randomizzati (n=258), il 79 % dei pazienti era costituito da donne (100 % nel gruppo del cancro dell'ovaio, 59 % nel gruppo del cancro non dell'ovaio). L'età media era di 58,5 anni nel gruppo del cancro dell'ovaio e di 58,8 anni nel gruppo del cancro non dell'ovaio. I caucasici rappresentavano il 99 % del totale dei pazienti. I tipi di cancro più frequenti nel gruppo del cancro non dell'ovaio erano il cancro dello stomaco (51 %), seguito dal cancro della mammella (10 %); altri tipi di cancro (colon, pancreas, polmone, endometrio, altri) erano presenti singolarmente in < 10 % dei pazienti del gruppo del cancro non dell'ovaio.

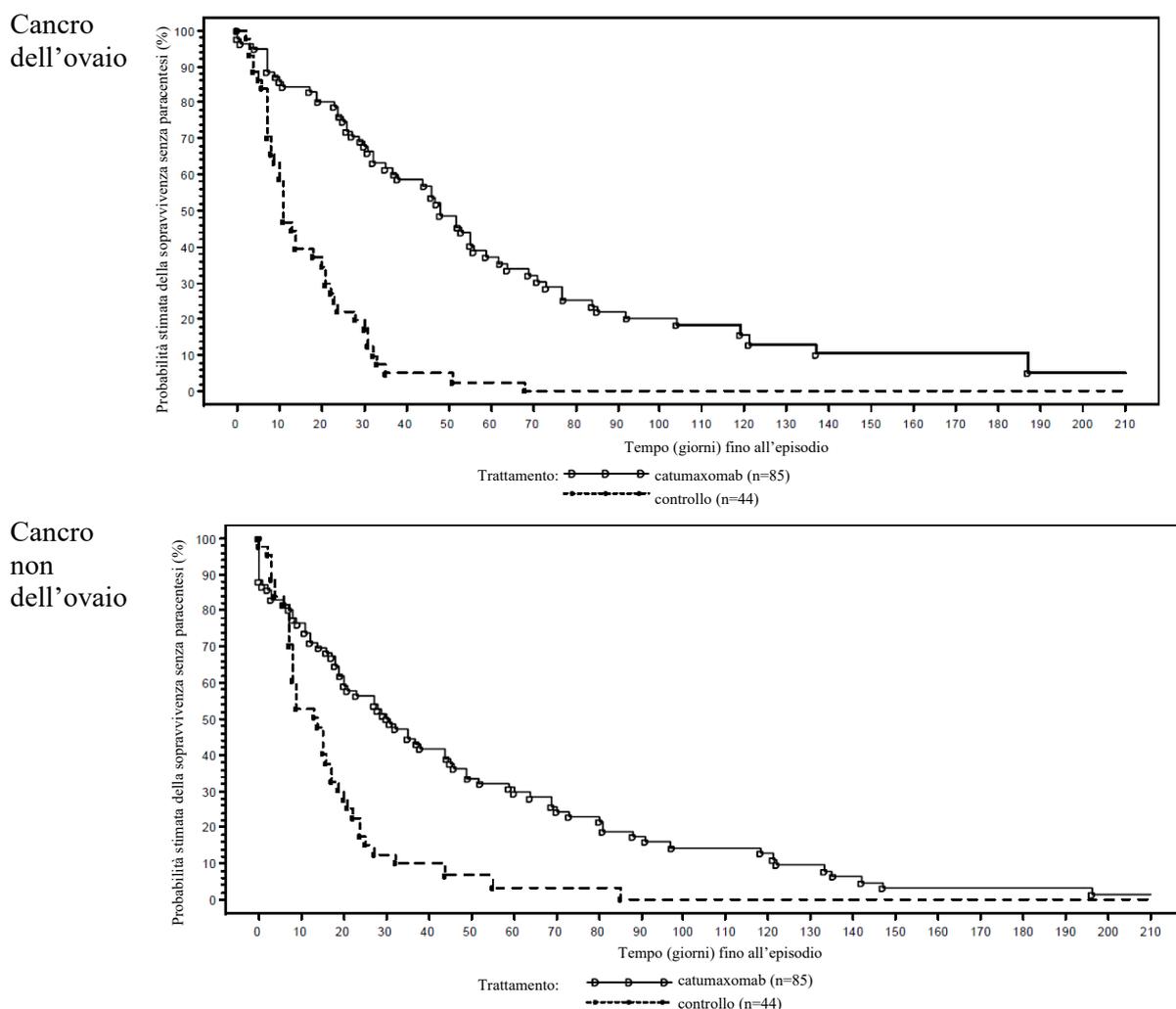
In questo studio, l'obiettivo primario di efficacia (*primary efficacy endpoint*) era rappresentato dalla sopravvivenza senza paracentesi durante il periodo dello studio principale randomizzato e controllato, rappresentato da un obiettivo composito (*composite endpoint*) definito come il tempo per la prima necessaria paracentesi terapeutica per ascite o al decesso, a seconda dell'evento che si verificava per primo. I risultati relativi alla sopravvivenza senza paracentesi sono riportati nella tabella 3. Le stime di Kaplan Meier per la sopravvivenza senza paracentesi sono riportate nella figura 1.

**Tabella 3 Risultati di efficacia dello studio IP-REM-AC-01 (sopravvivenza senza paracentesi)**

	Cancro dell'ovaio		Cancro non dell'ovaio	
	Catumaxomab	Controllo	Catumaxomab	Controllo
Pazienti, n	85	44	85	44
Pazienti con episodio, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS (giorni), mediana	48	11	30	14
IC al 95 %	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
Valore p ( <i>p-value</i> ) (test log-rank/test dei ranghi logaritmici)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (IC 95 %)	Non calcolato		Non calcolato	

I pazienti che hanno completato lo studio al termine stabilito senza paracentesi, sono stati censiti alla data del termine stabilito dello studio. I pazienti che hanno interrotto lo studio dopo la randomizzazione, ma prima dell'obiettivo (*endpoint*) della paracentesi o del decesso, sono stati censiti alla data della prematura interruzione. HR: rapporto di rischio (*Hazard ratio*), PuFS: sopravvivenza senza paracentesi (*puncture-free survival*).

**Figura 1** Stime della sopravvivenza senza paracentesi nello studio IP-REM-AC-01, con metodo di Kaplan-Meier



In pazienti con ascite maligna dovuta a carcinomi EpCAM-positivi, rispetto alla sola paracentesi (controllo), il trattamento con paracentesi e catumaxomab, ha prolungato la sopravvivenza, libera da puntura, da 11 a 48 giorni nelle pazienti affette da cancro dell'ovaio e da 14 a 30 giorni nei pazienti affetti da cancro non dell'ovaio.

Al termine del periodo dello studio principale, le pazienti sono state sottoposte a ulteriore osservazione fino al decesso per valutarne la sopravvivenza complessiva. Alla conclusione del periodo dello studio principale, le pazienti trattate con paracentesi (controllo) potevano passare al trattamento con paracentesi e catumaxomab; tuttavia, queste pazienti sono state conteggiate come pazienti del braccio di controllo, nonostante il passaggio all'altro braccio. Nelle pazienti trattate con paracentesi e catumaxomab, non vi è stato alcun peggioramento della sopravvivenza complessiva, rispetto a quelle trattate con paracentesi (tabella 4).

**Tabella 4. Sopravvivenza complessiva dello studio IP-REM-AC-01**

	<b>Paracentesi + catumaxomab (N=170)</b>	<b>Paracentesi (controllo)<sup>1</sup> (N=88)</b>
Rapporto di rischio ( <i>Hazard ratio</i> ) (HR)	0,798	
IC al 95 % per HR	(0,606; 1,051)	
Tasso di sopravvivenza a 6 mesi	27,5 %	17,1 %
Tasso di sopravvivenza a	11,4 %	2,6 %

1 anno		
Mediana della sopravvivenza complessiva (giorni)	72	71

<sup>1</sup> Le pazienti in crossover sono state conteggiate come pazienti del gruppo di controllo, nonostante il passaggio al trattamento con paracentesi e catumaxomab; ciò ha riguardato 45 pazienti su 88 (51 %) del braccio di controllo.

### Immunogenicità

L'induzione di anticorpi anti-catumaxomab è un effetto intrinseco degli anticorpi monoclonali murini. I dati su catumaxomab ottenuti dallo studio registrativo (*pivotal*) mostrano che meno del 10 % dei pazienti era positivo agli anticorpi anti-catumaxomab, prima della 4<sup>a</sup> infusione. Gli anticorpi anti-catumaxomab erano presenti nel 95 % dei pazienti un mese dopo l'ultima infusione di catumaxomab.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Korjony in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ascite maligna (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di catumaxomab durante e dopo quattro infusioni intraperitoneali di 10, 20, 50 e 150 microgrammi di catumaxomab, come infusione di 6 ore, è stata valutata in uno studio specifico condotto su 13 pazienti con ascite maligna sintomatica causata da carcinomi EpCAM-positivi.

Catumaxomab era rilevabile nel liquido ascitico e nel plasma. Nella maggior parte dei pazienti, le concentrazioni sono aumentate con il numero di infusioni e con le dosi somministrate. Dopo ogni dose, i livelli plasmatici dopo aver raggiunto un massimo, tendevano a diminuire.

### Assorbimento

Catumaxomab viene somministrato per via intraperitoneale, risultando così immediatamente disponibile sul sito bersaglio delle cellule maligne, nella cavità peritoneale.

### Distribuzione

Dopo l'infusione intraperitoneale, catumaxomab si distribuisce nel liquido ascitico, quale sito d'azione. La  $C_{max}$  media e mediana per il liquido ascitico era, rispettivamente, di 7 122 e 3 270 pg/mL. Dopo la somministrazione intraperitoneale e il legame con le cellule bersaglio nella cavità peritoneale, catumaxomab residuo raggiunge la circolazione sistemica in forma intatta. La media geometrica della  $C_{max}$  plasmatica è risultata di 0,5 ng/mL (intervallo tra 0 e 2,3) e la media geometrica dell'AUC plasmatica è risultata di 1,7 giorni\* ng/mL [intervallo compreso tra < LLOQ (limite inferiore di quantificazione) e 13,5].

Relativamente ai livelli di catumaxomab nell'ascite e nel plasma, la variabilità tra i soggetti era elevata, attribuibile al diverso volume di ascite e al carico di cellule maligne nella cavità peritoneale.

### Metabolismo ed eliminazione

Il metabolismo e l'eliminazione di catumaxomab sono simili alle IgG endogene, cioè, principalmente attraverso il catabolismo proteolitico in tutto l'organismo; non dipende principalmente dall'eliminazione attraverso reni e fegato.

Per catumaxomab sistemico, ossia catumaxomab residuo (cioè non legato al bersaglio) che dalla cavità peritoneale ha raggiunto la circolazione, la media geometrica dell'emivita di eliminazione plasmatica terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) è stata di 2,5 giorni (intervallo 0,7-17,5).

## Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi al riguardo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In modelli animali, la somministrazione di catumaxomab non ha provocato alcun segno di tossicità acuta anormale o correlata al prodotto, né segni di intolleranza locale in sede di iniezione/infusione. Tuttavia, questi risultati hanno un valore limitato a causa dell'elevata specie-specificità di catumaxomab.

Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, carcinogenicità, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato (E331)  
Acido citrico monoidrato (E330)  
Polisorbato 80 (E433)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Dopo la diluizione

La soluzione per infusione ricostituita è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore alla temperatura di 2 °C- 8 °C e per 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, le condizioni e la durata di conservazione del prodotto *in-uso* fino al suo utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore alla temperatura di 2 °C-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

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

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

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

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

Siringa preriempita (vetro di tipo I, siliconato) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e sistema luer lock (polipropilene siliconato e policarbonato), con cappuccio protettivo (gomma bromobutilica). È inclusa una cannula.

### Korjony 10 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

La siringa preriempita contiene 0,1 mL di concentrato per soluzione ed è confezionata in una scatola di cartone con un codice di colore blu.

Confezione: 3 siringhe preriempite e 5 cannule

### Korjony 50 microgrammi concentrato per soluzione per infusione

La siringa preriempita contiene 0,5 mL di concentrato per soluzione ed è confezionata in una scatola di cartone con un codice di colore rosso.

Confezione: 4 siringhe preriempite e 5 cannule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

La siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Materiale e attrezzature necessari per la diluizione e la somministrazione di Korjony:

- sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %)
- siringhe in polipropilene da 50 mL
- tappo per siringhe in polipropilene da 50 mL
- tubi per perfusione in polietilene con diametro interno di 1 mm e lunghezza di 150 cm
- valvole per infusione/connettori a Y in policarbonato
- cateteri in poliuretano rivestito in silicone
- pompa per perfusione di precisione

### Diluizione prima della somministrazione

Korjony deve essere ricostituito da un operatore sanitario utilizzando un'adeguata tecnica in asepsi.

La superficie esterna della siringa preriempita non è sterile.

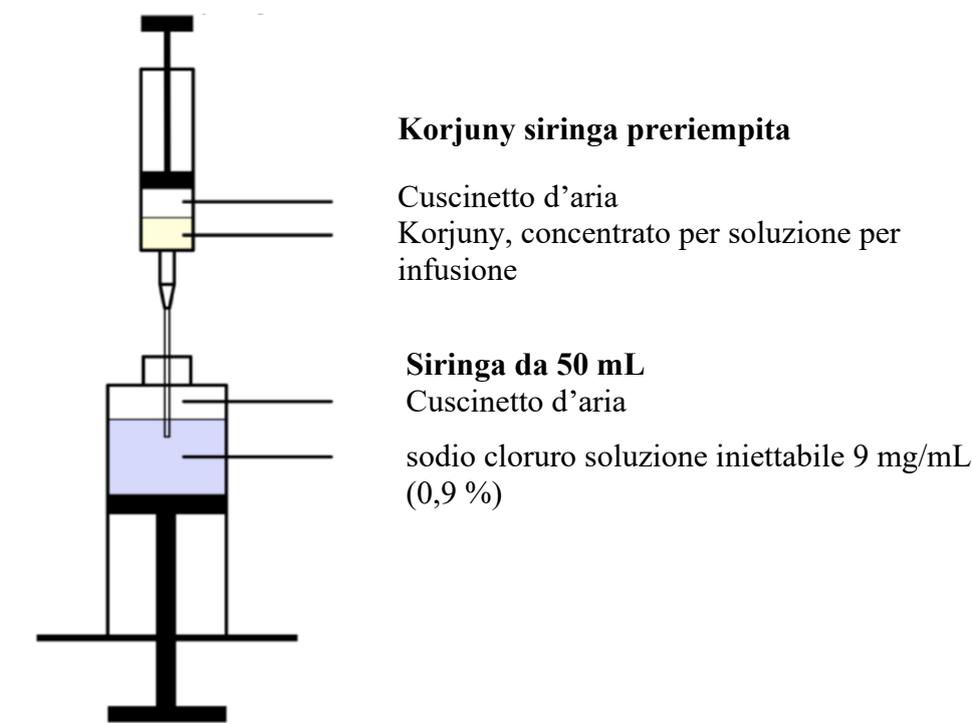
- Il volume di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) elencato nella tabella 5 viene estratto con una siringa da 50 mL.
- Nella siringa da 50 mL vengono aggiunti almeno 3 mL di aria.
- Ispezionare visivamente la siringa o le siringhe preriempite di Korjony del dosaggio richiesto di cui alla tabella 5 sotto riportata, per rilevare eventuali particolari estranei o alterazioni del colore.
- Con l'estremità della siringa preriempita rivolta verso l'alto, rimuovere delicatamente il cappuccio. **Non** svitare né ruotare il tappo.
- La cannula inclusa viene collegata alla siringa preriempita e il copricannula rimosso. Per ciascuna siringa deve essere utilizzata una nuova cannula.
- La cannula viene inserita attraverso l'apertura della siringa da 50 mL in modo che la cannula sia immersa in sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) (figura 2).  
**Non** somministrare la siringa preriempita di Korjony direttamente al paziente.
- Tutto il contenuto della siringa preriempita viene iniettato in sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %).
- Lo stantuffo **non deve** essere reintrodotto per sciacquare la siringa preriempita, al fine di evitare contaminazioni e assicurare il corretto rilascio del volume.
- Sulla base della tabella 5, i passaggi precedenti vanno ripetuti per iniettare il numero richiesto di siringhe preriempite nella siringa da 50 mL.
- La siringa da 50 mL viene chiusa con un tappo e agitata delicatamente per miscelare la soluzione.
- Dopo la rimozione del tappo, dalla siringa da 50 mL vanno eliminate eventuali bolle d'aria.
- L'etichetta rossa rimovibile, disponibile all'interno del coperchio della confezione, recante la dicitura "Korjony diluito. Solo per uso intraperitoneale." deve essere applicata sulla siringa da

50 mL. Si tratta di una misura precauzionale per garantire che Korjunny sia infuso solo per via intraperitoneale.

- La siringa da 50 mL viene inserita nella pompa per infusione.

**Tabella 5 Numero di siringhe preriempite e volumi necessari per la ricostituzione di Korjunny soluzione per infusione intraperitoneale**

Infusione / Dose	Numero di siringhe preriempite da 10 microgrammi	Numero di siringhe preriempite da 50 microgrammi	Volume totale di Korjunny concentrato per soluzione per infusione	Sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %)	Volume finale per la somministrazione
1 <sup>a</sup> infusione / 10 microgrammi	1	---	0,1 mL	10 mL	10,1 mL
2 <sup>a</sup> infusione / 20 microgrammi	2	---	0,2 mL	20 mL	20,2 mL
3 <sup>a</sup> infusione / 50 microgrammi	---	1	0,5 mL	49,5 mL	50 mL
4 <sup>a</sup> infusione / 150 microgrammi	---	3	1,5 mL	48,5 mL	50 mL



#### Modo di somministrazione

Il catetere per la somministrazione intraperitoneale va posizionato, sotto guida ecografica, da un medico specializzato nella tecnica della somministrazione intraperitoneale. Il catetere viene utilizzato per il drenaggio dell'ascite e per la somministrazione di Korjunny soluzione per infusione diluita e di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %). Si raccomanda di lasciare il catetere nella cavità addominale per tutta la durata del trattamento. Può essere rimosso secondo il giudizio del medico curante il giorno successivo all'ultima infusione.

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

Korjony soluzione per infusione diluita deve essere somministrata per via intraperitoneale per un tempo di infusione di almeno 3 ore, mediante una pompa per infusione continua, come segue:

- I tubi per la perfusione collegati della pompa per infusione vengono preriempiti con Korjony soluzione per infusione diluita.
- Il tubo per la perfusione viene collegato al connettore a Y.
- Parallelamente a ogni somministrazione di Korjony, 250 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) vengono infusi attraverso una valvola per infusione/connettore a Y nel circuito di perfusione del catetere.
- La velocità della pompa viene regolata sulla base del volume da somministrare e del tempo di infusione previsto di almeno 3 ore.
- Quando la siringa da 50 mL contenente Korjony soluzione per infusione diluita si svuota, viene sostituita da una siringa da 50 mL contenente 20 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %), al fine di eliminare il volume morto nel circuito di perfusione (circa 2 mL), mantenendo invariate le condizioni. Sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) rimanente può essere eliminato.
- Il catetere viene tenuto chiuso fino alla successiva infusione.
- Il giorno successivo all'ultima infusione si procede al drenaggio dell'ascite fino alla cessazione del flusso spontaneo. Successivamente, il catetere può essere rimosso.

#### Smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 10 febbraio 2025

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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



- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Korjuny viene commercializzato, a tutti i pazienti/persone che li assistono che si prevede utilizzino catumaxomab sia messa a disposizione una scheda per il paziente che informi e spieghi ai pazienti i rischi della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). La scheda per il paziente contiene anche un messaggio di avvertimento per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente che è in trattamento con catumaxomab.

La **scheda per il paziente** deve contenere le seguenti informazioni principali:

- una descrizione dei principali segni e sintomi della sindrome da rilascio di citochine/sindrome da risposta infiammatoria sistemica;
- una descrizione di quando rivolgersi urgentemente al medico o chiedere aiuto di emergenza, nel caso in cui si manifestino segni e sintomi della sindrome da rilascio di citochine/sindrome da risposta infiammatoria sistemica;
- i recapiti del medico prescrittore.

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

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Korjony 10 microgrammi concentrato per soluzione per infusione  
catumaxomab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

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

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio citrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per  
infusione  
3 siringhe preriempite  
5 cannule sterili

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Solo per uso intraperitoneale, dopo diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1826/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Siringa preriempita**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Korjunny 10 microgrammi concentrato sterile  
catumaxomab  
Solo per uso intraperitoneale, dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,1 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Korjony 50 microgrammi concentrato per soluzione per infusione  
catumaxomab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

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

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio citrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
4 siringhe preriempite  
5 cannule sterili

#### **5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Solo per uso intraperitoneale, dopo diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/24/1826/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Siringa preriempita**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Korjunny 50 microgrammi concentrato sterile  
catumaxomab  
Solo per uso intraperitoneale, dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,5 mL

**6. ALTRO**

**TESTO DELL'AVVERTENZA PER L'ETICHETTA RIMOVIBILE DA APPORRE SULLA SIRINGA DA 50 ML CONTENENTE KORJUNY SOLUZIONE PER INFUSIONE DILUITA**

**(Parte della scatola di cartone esterna)**

Korjunny diluito.

Solo per uso intraperitoneale.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Korjony 10 microgrammi concentrato per soluzione per infusione** **Korjony 50 microgrammi concentrato per soluzione per infusione** catumaxomab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Korjony e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Korjony
3. Come usare Korjony
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Korjony
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Korjony e a cosa serve**

Korjony contiene il principio attivo catumaxomab. Catumaxomab è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina che si lega a un bersaglio sulla superficie delle cellule tumorali. Questo bersaglio è denominato molecola di adesione delle cellule epiteliali (EpCAM) e si trova sulla superficie di diversi tipi di cellule tumorali. È presente anche sulle cellule tumorali nel liquido ascitico. L'ascite maligna è l'accumulo di liquido contenente le cellule tumorali nell'addome dei pazienti ammalati di cancro.

Catumaxomab attiva le cellule del sistema immunitario (parte delle difese naturali dell'organismo) per distruggere le cellule tumorali.

Korjony è utilizzato per il trattamento dell'ascite maligna negli adulti, quando le opzioni terapeutiche standard contro il cancro non sono più praticabili.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Korjony**

##### **Non usi Korjony**

- se è allergico a catumaxomab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico alle proteine di ratto e/o di topo.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere Korjony o durante il trattamento, se presenta:

- segni di una condizione nota come sindrome da rilascio di citochine. Si tratta di una reazione immunitaria grave con sintomi quali febbre, pressione sanguigna bassa, brividi, respirazione difficoltosa, stanchezza, mal di testa, battito cardiaco accelerato ed enzimi del fegato nel sangue, aumentati. Segua le istruzioni fornite nella scheda per il paziente, ad esempio, quando deve rivolgersi a un medico. Prima di ogni infusione di Korjony, possono esserle somministrati

medicinali che contribuiscono a ridurre i possibili effetti indesiderati della sindrome da rilascio di citochine;

- segni della cosiddetta sindrome da risposta infiammatoria sistemica. I possibili segni includono febbre, battito cardiaco accelerato, respirazione più rapida e conta dei globuli bianchi anormale. Contatti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni e segua le istruzioni riportate nella scheda per il paziente;
- un'infezione o segni di infezione quali sensazione di calore, febbre, brividi o tremori, mal di gola o ulcere della bocca. L'infezione sarà trattata prima che le venga somministrato Korjuny;
- un basso volume di sangue con sintomi quali mani e piedi freddi, leggero confusione mentale, difficoltà a urinare, frequenza cardiaca aumentata o debolezza;
- sintomi associati a bassi livelli di proteine del sangue quali debolezza, respiro affannoso o ritenzione di liquidi;
- pressione bassa con sintomi quali sensazione di capogiro, mancamento o debolezza;
- problemi al fegato, tra cui coagulo di sangue o ostruzione della vena porta (un vaso sanguigno che trasporta il sangue da intestino, milza, pancreas e cistifellea, al fegato);
- problemi ai reni.

#### Analisi e controlli

- Prima di prendere Korjuny, il medico controllerà le condizioni che possono incidere sul flusso sanguigno. Tale controllo prevederà analisi di volume del sangue, livelli di proteine nel sangue, pressione sanguigna, battito cardiaco e funzionalità renale.
- Durante o dopo l'infusione di Korjuny, si possono manifestare reazioni correlate a infusione. Queste possono talvolta essere gravi con sintomi quali febbre, pressione sanguigna bassa, brividi, mal di testa, nausea, vomito, dolore muscolare e articolare, battito cardiaco molto accelerato e respiro affannoso. Si raccomanda al medico di tenerla sotto osservazione per almeno 24 ore dopo la prima infusione e per almeno 6 ore dopo ogni successiva infusione.
- Durante il trattamento con Korjuny, il medico può anche effettuare esami per controllare la funzionalità del fegato.

#### Bambini e adolescenti

Korjuny non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, dal momento che non sono stati condotti studi in queste fasce di età.

#### Altri medicinali e Korjuny

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### Gravidanza e allattamento

Korjuny non è raccomandato durante la gravidanza, l'allattamento e nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi.

Gli effetti di Korjuny sullo sviluppo del feto non sono noti e non si può escludere un rischio per un neonato/lattante.

Durante il trattamento con Korjuny, le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace. In caso di gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, informare immediatamente il medico.

Non è noto se catumaxomab passi nel latte materno. Può esistere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Chieda consiglio al medico se sta allattando.

#### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se durante o dopo la somministrazione manifesta effetti indesiderati come capogiri o effetti indesiderati correlati a infusione, non guidi veicoli e non usi macchinari.

#### Korjuny contiene polisorbato 80 e sodio

Questo medicinale contiene 21,6 microgrammi di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita di Korjony 10 microgrammi e 108 microgrammi di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita di Korjony 50 microgrammi. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”. La quantità di sodio somministrata per infusione è superiore a quella contenuta nel medicinale, a causa della diluizione del concentrato con sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %). Prima di ogni somministrazione di Korjony vengono somministrati ulteriori 500 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) e, contemporaneamente a ogni somministrazione di Korjony, 250 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %).

### 3. Come usare Korjony

Korjony le sarà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del cancro.

Prima di iniziare e durante il trattamento, le verranno somministrati medicinali per ridurre la febbre, il dolore o l'infiammazione causati da Korjony.

Korjony deve essere somministrato come infusione nella cavità addominale per almeno 3 ore e un massimo di 6 ore.

Le verranno somministrate 4 infusioni con dosi crescenti: 10, 20, 50 e 150 microgrammi. Le infusioni sono separate da almeno 2 giorni di calendario senza infusione. Ad esempio, riceverà un'infusione nei giorni 0, 3, 7 e 10. Tuttavia, il medico può decidere di prolungare gli intervalli di tempo tra le infusioni al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati. Il periodo di trattamento complessivo non deve superare i 21 giorni.

Nella cavità addominale viene posizionato un catetere per l'intero periodo di trattamento, fino al giorno successivo all'ultima infusione.

Dopo la prima infusione di Korjony, il medico la terrà sotto osservazione per almeno 24 ore per eventuali reazioni correlate a infusione e per almeno 6 ore dopo ogni successiva infusione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico** se manifesta uno qualsiasi dei seguenti **effetti indesiderati gravi**:

**Molto comune** (può manifestarsi in più di una 1 persona su 10)

- **Effetti indesiderati correlati a infusione**

Durante e dopo l'infusione con Korjony i pazienti possono manifestare effetti indesiderati correlati a infusione. Questi includono sintomi quali febbre, pressione sanguigna bassa, brividi, mal di testa, nausea, vomito, dolore muscolare e articolare. L'infusione può anche causare battito cardiaco accelerato, respiro affannoso, sintomi sulla pelle e stanchezza. Tali sintomi si manifestano principalmente entro 24 ore dall'infusione e possono essere rischiosi per la vita.

Questi effetti indesiderati richiedono un trattamento immediato.

Il medico può prendere in considerazione la possibilità di ridurre la velocità di infusione di Korjony o di somministrarle un trattamento supplementare per ridurre i sintomi gravi.

Possono manifestarsi altri effetti indesiderati con le seguenti frequenze:

**Molto comune** (può manifestarsi in più di una 1 persona su 10)

- sindrome da risposta infiammatoria chiamata sindrome da rilascio di citochine (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”)
- nausea, vomito, diarrea
- dolore addominale
- febbre, brividi, stanchezza, dolore
- proteina C-reattiva aumentata nel sangue (un marcatore dell’infiammazione)

**Comune** (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- infezione
- numero di globuli rossi ridotto
- numero di globuli bianchi o di specifici globuli bianchi denominati neutrofili aumentato
- alcuni globuli bianchi chiamati linfociti assenti
- sindrome da risposta infiammatoria sistemica (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”)
- ipersensibilità
- appetito ridotto
- disidratazione
- livelli di sodio, potassio o calcio nel sangue diminuiti
- livello di zucchero nel sangue aumentato
- livello di proteine nel sangue, come l’albumina, diminuito
- ansia
- capogiro
- battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna bassa o alta
- rossore, vampata di calore
- fastidio addominale, flatulenza
- bruciore di stomaco
- dolore addominale alto
- ostruzione intestinale parziale
- livello di bilirubina nel sangue aumentato, una sostanza di degradazione gialla del pigmento del sangue
- infiammazione di dotto biliare
- infiammazione allergica cutanea
- eruzione cutanea, arrossamento della pelle, prurito
- sudorazione eccessiva
- dolore dorsale, dolore muscolare, dolore articolare
- sangue nelle urine, eccesso di proteine nelle urine
- debolezza
- dolore toracico
- infiammazione
- rigonfiamento dei tessuti causato da liquidi in eccesso
- malattia simil-influenzale
- sensazione di malessere
- accumulo di liquidi a braccia e/o gambe
- insufficiente apporto di ossigeno all’intero organismo o a una sua regione
- respirazione difficoltosa, liquido nel torace
- livelli di enzimi nel fegato aumentati, quali alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina, gamma-glutamilttransferasi
- temperatura corporea aumentata
- livelli di urea nel sangue aumentati, procalcitonina, amilasi, creatinina fosfatasi, il prodotto di degradazione del tessuto muscolare denominato creatinina
- livello di pigmento dei globuli rossi diminuito
- numero di piastrine nel sangue aumentato
- proteine totali diminuite
- peso diminuito

**Non comune** (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- candidosi
- infezione della pelle
- infiammazione del tessuto grasso sotto la pelle con noduli cutanei ai polpacci
- infezione da herpes simplex, infezione localizzata, infezione delle vie urinarie
- infiammazione del polmone
- numero di piastrine del sangue ridotto, coagulazione del sangue ridotta
- globuli bianchi, come i neutrofili assenti
- livello di zucchero nel sangue diminuito
- livello di magnesio nel sangue diminuito
- ritenzione di liquidi
- irrequietezza, depressione
- sensazione anormale, come formicolio, pizzicore o prurito
- disturbi sensoriali nelle mani o nei piedi causati da danno di un nervo
- disturbo nervoso che coinvolge molti nervi di braccia e/o gambe contemporaneamente
- mancamento, letargia
- tremolio incontrollabile, crisi
- disturbo del gusto
- visione annebbiata
- sensazione di battito cardiaco aumentato, battito cardiaco irregolare
- debolezza del cuore
- blocco di un'arteria polmonare
- sofferenza respiratoria, crampi ai muscoli bronchiali
- tosse, singhiozzo
- migrazione delle cellule infiammatorie o delle cellule tumorali nel tessuto polmonare, insufficienza polmonare
- dolore alla gola e alla laringe
- respirazione più rapida, respiro sibilante
- crampi anormali
- bocca secca
- perdita del movimento intestinale
- svuotamento dello stomaco ridotto
- dolore addominale basso
- rigidità addominale
- accumulo di liquido nella cavità addominale
- reflusso della bile dal primo tratto dell'intestino tenue nello stomaco
- disturbi dello stomaco
- movimento dello stomaco e dell'intestino ridotti
- infiammazione della membrana che riveste la cavità addominale e ricopre gli organi addominali
- conati di vomito
- ostruzione dell'intestino tenue
- fastidio allo stomaco
- vomito con sangue
- infiammazione della mucosa interna della bocca
- infiammazione del fegato con distruzione delle cellule, infiammazione del fegato indotta dal medicinale
- insufficienza epatica
- riduzione del flusso biliare
- funzionalità del fegato anormale
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi causato da problemi al fegato
- sudorazioni notturne
- arrossamento del palmo delle mani, orticaria e altre reazioni cutanee
- dolore osseo, dolore al fianco

- dolore che colpisce muscoli e scheletro, dolore a braccia e gambe
- minzione dolorosa e difficile, produzione di urina ridotta
- numero di globuli bianchi nelle urine aumentato
- insufficienza renale, dolore renale
- infiammazione in sede di applicazione
- dolore in sede di catetere, perdita di liquido
- sensazione di pienezza dopo aver mangiato poco cibo
- sensazione di freddo o caldo
- reazione in sede di iniezione
- infiammazione delle mucose di rivestimento produttrici di muco
- sete
- arrossamento della pelle in sede di catetere
- deterioramento dello stato di salute generale
- dolore pelvico
- prove di funzionalità del fegato anormali, enzimi del fegato aumentati
- livello degli enzimi del fegato chiamati transaminasi aumentato
- saturazione d'ossigeno nel sangue diminuita
- livelli di bilirubina coniugata, acido urico, fibrinogeno, lattato deidrogenasi, lipasi nel sangue aumentati
- livelli di ferro, cloruro nel sangue diminuiti
- temperatura corporea diminuita
- percentuale di cellule del sangue sul volume ematico diminuita
- urobilina urinaria
- cellule nelle urine, inclusi i globuli bianchi
- tempo di tromboplastina attivata prolungato: un test per il controllo della coagulazione del sangue
- rapporto internazionale normalizzato aumentato, che indica che il sangue coagula troppo lentamente
- problemi durante la somministrazione: dolore, divergenza dei bordi delle ferite adiacenti, complicanza anastomotica (ad es., sanguinamento o perdite in corrispondenza delle connessioni tra vasi o organi cavi).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Korjuny**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla siringa dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

La soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Korjuny**

- Il principio attivo è catumaxomab.  
Una siringa preriempita di Korjuny 10 microgrammi contiene 10 microgrammi di catumaxomab in 0,1 mL di concentrato, corrispondente a 0,1 mg/mL.  
Una siringa preriempita di Korjuny 50 microgrammi contiene 50 microgrammi di catumaxomab in 0,5 mL di concentrato, corrispondente a 0,1 mg/mL.
- Gli altri ingredienti sono sodio citrato (E331), acido citrico monoidrato (E330), polisorbato 80 (E433) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 “Korjuny contiene polisorbato 80 e sodio”.

### **Descrizione dell’aspetto di Korjuny e contenuto della confezione**

Korjuny è un concentrato per soluzione per infusione limpido e incolore (concentrato sterile) in siringhe di vetro preriempite con cappucci protettivi.

Confezioni:

- Korjuny 10 microgrammi: 3 siringhe preriempite e 5 cannule in una scatola con un codice di colore blu
- Korjuny 50 microgrammi: 4 siringhe preriempite e 5 cannule in una scatola con un codice di colore rosso

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

---

### **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

#### **Materiale e attrezzature necessari per la diluizione e la somministrazione di Korjuny**

- sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %)
- siringhe in polipropilene da 50 mL
- tappo per siringhe in polipropilene da 50 mL
- tubi per perfusione in polietilene con diametro interno di 1 mm e lunghezza di 150 cm
- valvole per infusione/connettori a Y in policarbonato;
- cateteri in poliuretano rivestito in silicone
- pompa per perfusione di precisione

#### **Diluizione prima della somministrazione**

Korjuny deve essere ricostituito da un operatore sanitario utilizzando un’adeguata tecnica in asepsi.

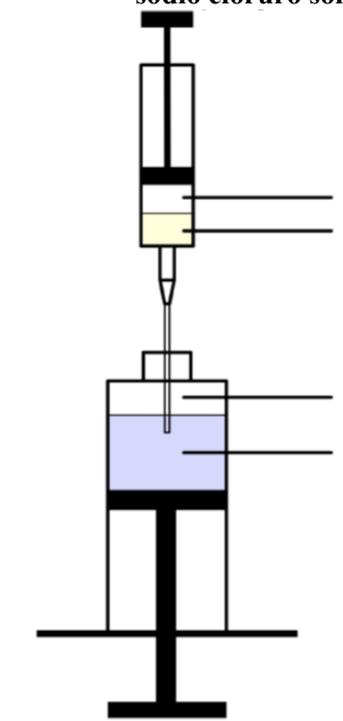
La superficie esterna della siringa preriempita non è sterile.

- Il volume di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) elencato nella tabella, viene estratto con una siringa da 50 mL.
- Nella siringa da 50 mL vengono aggiunti almeno 3 mL di aria.
- Ispezionare visivamente la siringa o le siringhe preriempite di Korjunny del dosaggio richiesto di cui alla tabella sotto riportata per rilevare eventuali particolati estranei o alterazioni del colore.
- Con l'estremità della siringa preriempita rivolta verso l'alto, rimuovere delicatamente il cappuccio. **Non** svitare né ruotare il tappo.
- La cannula inclusa viene collegata alla siringa preriempita e il copricannula rimosso. Per ciascuna siringa deve essere utilizzata una nuova cannula.
- La cannula viene inserita attraverso l'apertura della siringa da 50 mL in modo che la cannula sia immersa in sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) (figura).  
**Non** somministrare la siringa preriempita di Korjunny direttamente al paziente.
- Tutto il contenuto della siringa preriempita viene iniettato in sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %).  
Lo stantuffo **non deve** essere represso per sciacquare la siringa preriempita, al fine di evitare contaminazioni e assicurare il corretto rilascio del volume.
- Sulla base della tabella, i passaggi precedenti sono ripetuti per iniettare il numero richiesto di siringhe preriempite nella siringa da 50 mL.
- La siringa da 50 mL viene chiusa con un tappo e agitata delicatamente per miscelare la soluzione.
- Dopo la rimozione del tappo, dalla siringa da 50 mL vanno eliminate eventuali bolle d'aria.
- L'etichetta rossa rimovibile, disponibile all'interno del coperchio della confezione, recante la dicitura "Korjunny diluito. Solo per uso intraperitoneale." deve essere applicata sulla siringa da 50 mL. Si tratta di una misura precauzionale per garantire che Korjunny sia infuso solo per via intraperitoneale.
- La siringa da 50 mL viene inserita nella pompa per infusione.

**Tabella Numero di siringhe preriempite e volumi necessari per la ricostituzione di Korjunny soluzione per infusione intraperitoneale**

Infusione / dose	Numero di siringhe preriempite da 10 microgrammi	Numero di siringhe preriempite da 50 microgrammi	Volume totale di Korjunny concentrato per soluzione per infusione	Sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %)	Volume finale per la somministrazione
1 <sup>a</sup> infusione / 10 microgrammi	1	---	0,1 mL	10 mL	10,1 mL
2 <sup>a</sup> infusione / 20 microgrammi	2	---	0,2 mL	20 mL	20,2 mL
3 <sup>a</sup> infusione / 50 microgrammi	---	1	0,5 mL	49,5 mL	50 mL
4 <sup>a</sup> infusione / 150 microgrammi	---	3	1,5 mL	48,5 mL	50 mL

**Figura Trasferimento di Korjony dalla siringa preriempita alla siringa da 50 mL contenente sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %)**



**Korjony siringa preriempita**

Cuscinetto d'aria

Korjony concentrato per soluzione per infusione

**Siringa da 50 mL**

Cuscinetto d'aria

sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %)

La soluzione per infusione ricostituita è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore alla temperatura di 2 °C-8 °C e per 24 ore a temperatura non superiore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e la durata di conservazione del prodotto *in-uso* fino al suo utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore alla temperatura di 2 °C-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

**Modo di somministrazione**

Il catetere per la somministrazione intraperitoneale va posizionato sotto guida ecografica da un medico specializzato nella tecnica della somministrazione intraperitoneale. Il catetere viene utilizzato per il drenaggio dell'ascite e per la somministrazione di Korjony soluzione per infusione diluita e di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %). Si raccomanda di lasciare il catetere nella cavità addominale per tutta la durata del trattamento. Può essere rimosso secondo il giudizio del medico curante il giorno successivo all'ultima infusione.

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

Korjony soluzione per infusione diluita deve essere somministrata per via intraperitoneale per un tempo di infusione di almeno 3 ore, mediante una pompa per infusione continua, come segue:

- I tubi per la perfusione collegati della pompa per infusione vengono preriempiti con Korjony soluzione per infusione diluita.
- Il tubo per la perfusione viene collegato al connettore a Y.
- Parallelamente a ogni somministrazione di Korjony, 250 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) vengono infusi attraverso una valvola per infusione/connettore a Y nel circuito di perfusione del catetere.
- La velocità della pompa viene regolata sulla base del volume da somministrare e del tempo di infusione previsto di almeno 3 ore.
- Quando la siringa da 50 mL contenente Korjony soluzione per infusione diluita si svuota, viene sostituita da una siringa da 50 mL contenente 20 mL di sodio cloruro soluzione iniettabile

9 mg/mL (0,9 %), al fine di eliminare il volume morto nel circuito di perfusione (circa 2 mL), mantenendo invariate le condizioni. Sodio cloruro soluzione iniettabile 9 mg/mL (0,9 %) rimanente può essere eliminata.

- Il catetere viene tenuto chiuso fino alla successiva infusione.
- Il giorno successivo all'ultima infusione si procede al drenaggio dell'ascite fino alla cessazione del flusso spontaneo. Successivamente, il catetere può essere rimosso.

**Smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.