

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Korjony 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie
Korjony 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Korjony 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

Eén voorgevulde spuit bevat 10 microgram catumaxomab* in een oplossing van 0,1 ml, wat overeenkomt met 0,1 mg/ml.

*rat-muis-hybride monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een rat-muis-hybride hybridomacellijn

Hulpstoffen met bekend effect

Eén voorgevulde spuit bevat 21,6 microgram polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Korjony 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

Eén voorgevulde spuit bevat 50 microgram catumaxomab* in een oplossing van 0,5 ml, wat overeenkomt met 0,1 mg/ml.

*rat-muis-hybride monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in rat-muis-hybride hybridomacellijn

Hulpstoffen met bekend effect

Eén voorgevulde spuit bevat 108 microgram polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Korjony is geïndiceerd voor de intraperitoneale behandeling van kwaadaardige ascites bij volwassenen met epitheelcellulaire adhesiemoleculen (EpCAM)-positieve carcinomen, die niet in aanmerking komen voor verdere systemische antikankertherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Korjony moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van

geneesmiddelen tegen kanker.

EpCAM-test

EpCAM-positiviteit (≥ 400 EpCAM-positieve cellen/ 10^6 geanalyseerde ascitescellen) dient te worden beoordeeld door een CE-gemarkeerde IVD met het overeenkomstige beoogde doel. Als het CE-gemarkeerde IVD niet beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt (zie rubriek 5.1).

Dosering

Voorafgaand aan de intraperitoneale infusie wordt medicatie voor de profylactische behandeling van cytokineafgiftesymptomen, waaronder analgetische, antipyretische en niet-steroïdale antiflogistische geneesmiddelen, aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Bijwerkingen van de behandeling met catumaxomab moeten worden behandeld zoals medisch geïndiceerd en volgens de huidige zorgstandaard.

Het doseringsschema voor Korjony omvat de vier intraperitoneale infusies die in tabel 1 worden vermeld.

Tabel 1 Tijdschema voor de toediening van Korjony

Infusienummer	Dosering	Dag
1	10 microgram.	0
2	20 microgram	3
3	50 microgram	7
4	150 microgram	10

Patiënten moeten gedurende ten minste 24 uur na de eerste infusie met Korjony onder nauwlettend medisch toezicht blijven. Voor de resterende doses kunnen patiënten naar goeddunken van de behandelende arts gedurende ten minste 6 uur of langer na infusies van Korjony in het ziekenhuis worden opgenomen om de veiligheid van de patiënt te waarborgen.

Het interval tussen de infusedagen kan naar keuze van de behandelende arts worden verlengd indien dat nodig is om het risico op bijwerkingen tot een minimum te beperken. De totale behandelingsperiode mag niet langer zijn dan 21 dagen.

Bijzondere populaties

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of met meer dan 70% van de lever gemetastaseerd en/of trombose/obstructie van de poortader zijn niet onderzocht. De behandeling van deze patiënten met Korjony mag pas worden overwogen na een grondige beoordeling van de voordelen/risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. Patiënten met matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht. De behandeling van deze patiënten met Korjony mag pas worden overwogen na een grondige beoordeling van de voordelen/risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Korjony bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Korjony mag alleen als intraperitoneale infusie worden toegediend.

Korjony mag niet worden toegediend via een intraperitoneale bolus of via een andere toedieningsweg. Zie rubriek 6.5 voor informatie over het te gebruiken perfusiesysteem.

Korjony moet worden toegediend als intraperitoneale infusie met constante snelheid met een infusietijd van ten minste 3 uur. In klinische studies werden infusietijden van 3 uur en 6 uur onderzocht. Voor de eerste van de vier doses kan een infusietijd van 6 uur worden overwogen, afhankelijk van de gezondheidstoestand van de patiënt.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het geneesmiddel

Vóór toediening van Korjony wordt het concentraat voor oplossing voor infusie verdund in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De verdunde Korjony-oplossing voor infusie wordt intraperitoneaal toegediend als een infusie met constante snelheid met behulp van een adequaat pompsysteem.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheid voor muriene (rat en/of muis) eiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Korjony mag niet worden toegediend als een bolus of via een andere route dan intraperitoneaal.

Symptomen in verband met de afgifte van cytokine (CRS)

Aangezien de afgifte van pro-inflammatoire en cytotoxische cytokinen in gang wordt gezet door de binding van catumaxomab aan immuuncellen en tumorcellen, zijn met cytokineafgifte samenhangende klinische symptomen gemeld tijdens en na de toediening van catumaxomab, waaronder voorvallen van koorts, hypotensie, gastro-intestinale symptomen, hoofdpijn, myalgie, artralgie, tachycardie, koude rillingen, respiratoire symptomen, huidsymptomen en vermoeidheid.

Ondanks premedicatie (zie rubriek 4.2 en 5.1) kunnen patiënten CRS ervaren zoals hierboven beschreven met een intensiteit tot graad 4 (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te vragen als er op enig moment tekenen of symptomen van CRS optreden. CRS moet worden behandeld als medisch geïndiceerd en volgens de huidige standaardzorg.

Systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS)

Tijdens en na de behandeling met catumaxomab is een geïsoleerde incidentie van SIRS (met gelijktijdige koorts, verhoogde hartslag en ademhalingsnelheid en een abnormaal aantal leukocyten) gemeld. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te vragen als er zich op enig moment tekenen of symptomen van SIRS voordoen. SIRS dient als medisch geïndiceerd en volgens de huidige standaardzorg te worden behandeld.

Acute infecties

In aanwezigheid van factoren die het immuunsysteem verstoren, met name acute infecties, wordt de toediening van catumaxomab niet aanbevolen. Patiënten moeten voor en na toediening van Korjony worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en op passende wijze worden behandeld.

Aandoeningen die de hemodynamische status van patiënten beïnvloeden

Een adequate medische behandeling door middel van drainage van ascites is een voorwaarde voor de behandeling van Korjuny om een stabiele bloedsomloop en nierfunctie te waarborgen. Dit moet ten minste de ascitesdrainage omvatten tot het stoppen van de spontane stroming of de verlichting van symptomen.

Vóór elke Korjuny-infusie moet het bloedvolume, het bloedewit, de bloeddruk, de hartslag en de nierfunctie worden beoordeeld. Aandoeningen zoals hypovolemie, hypoproteïnemie, hypotensie, circulatoire decompensatie en acute nierinsufficiëntie moeten voorafgaand aan elke infusie met Korjuny worden opgelost.

Leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matig ernstige leverinsufficiëntie. In klinische studies werden tijdelijke verhogingen van de leverparameters na de infusies met catumaxomab waargenomen. Dit verbeterde vervolgens bij de meeste patiënten kort na voltooiing van de laatste infusie met catumaxomab. In zeldzame gevallen kan door catumaxomab geïnduceerd leverletsel (DILI) of hepatitis optreden, wat kan leiden tot leverfalen met fatale afloop. Patiënten die met Korjuny worden behandeld, moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen van klinisch significante verhoogde leverparameters.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en/of met meer dan 70% van het levervolume dat betrokken is bij gemetastaseerde ziekte en/of trombose/obstructie van de poortader, zijn niet onderzocht. De behandeling van deze patiënten met catumaxomab mag alleen worden overwogen na een grondige beoordeling van de baten/risicoverhouding (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Catumaxomab wordt niet via de nieren geëlimineerd. Patiënten met matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie zijn niet onderzocht. De behandeling van deze patiënten met Korjuny mag pas worden overwogen na een grondige beoordeling van de voordelen/risico's (zie rubriek 5.2).

Buikpijn

Buikpijn werd vaak gemeld als een bijwerking. Dit voorbijgaande effect wordt beschouwd als een gedeeltelijk gevolg van de intraperitoneale toedieningsweg.

Toezicht

Adequate monitoring van de patiënt na het einde van de Korjuny-infusie wordt aanbevolen met nauwlettend medisch toezicht gedurende ten minste 24 uur na de eerste infusie van Korjuny en gedurende ten minste 6 uur na de daaropvolgende infusies.

Prestatiestatus en Body Mass Index (BMI)

In hoofdonderzoek IP-REM-AC-01 zijn patiënten met een Karnofsky-prestatiescore van < 60 en een BMI van < 17 of > 40 kg/m² niet onderzocht. Of deze patiënten met Korjuny moeten worden behandeld is ter beoordeling van de behandelend arts.

Patiëntenkaart

De voorschrijver moet de risico's van Korjuny-therapie met de patiënt bespreken. De patiënt dient de patiëntenkaart te krijgen en te worden geïnstrueerd om deze altijd bij zich te dragen. De patiëntenkaart beschrijft de vaak voorkomende tekenen en symptomen van CRS en SIRS en geeft instructies over wanneer een patiënt medische hulp moet inroepen.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat 21,6 microgram polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit Korjony 10 microgram en 108 microgram polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit Korjony 50 microgram. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. De hoeveelheid natrium die per infusie wordt toegediend, is hoger dan in het geneesmiddel aanwezig als gevolg van de verdunning van het concentraat met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Vóór elke toediening van Korjony wordt nog eens 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toegediend en tegelijk met elke toediening van Korjony wordt 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toegediend. Zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Korjony wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van catumaxomab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Korjony wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of catumaxomab/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Korjony moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en met het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van catumaxomab op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Korjony heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die aan infusie gerelateerde symptomen ondervinden, moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en machines te bedienen totdat de symptomen afnemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen waren pyrexie (62%), buikpijn (42%), misselijkheid (41%) en braken (38%). De ernstigste bijwerkingen zijn systemisch inflammatoir responsyndroom en leverfalen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn afgeleid van een geïntegreerde veiligheidsanalyse van 11 studies, waarvan 4 studies bij patiënten met maligne ascites en 7 studies bij patiënten met verschillende andere kankersoorten. Dit omvat gegevens van de gerandomiseerde, gecontroleerde hoofdonderzoeksperiode van de centrale studie IP-REM-AC-01. Van de 517 patiënten die aan de analyse deelnamen, kregen 293 patiënten intraperitoneaal catumaxomab als infusie van 6 uur toegediend en kregen 224 patiënten intraperitoneaal als infusie van 3 uur.

In tabel 2 worden de bijwerkingen gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen die zijn gemeld door patiënten die de behandeling met catumaxomab kregen toegediend

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie
	Soms	Orale candidiasis, huidinfectie, erythema induratum*, herpes simplex*, gelokaliseerde infectie*, longontsteking*, urineweginfectie*
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Vaak	Anemie, leukocytose, lymfopenie
	Soms	Coagulopathie*, leukopenie*, neutropenie*, trombocytopenie*, trombocytemie
Immuun- systeem- aandoeningen	Zeer vaak	Cytokinen vrijgavesyndroom**
	Vaak	Systemische ontstekingsreactiesyndroom, hypersensitiviteit*
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, dehydratie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypoalbuminemie, hyperglykemie*, hypocalciëmie*, hypoproteïnemie*
	Soms	Vochtretentie*, hypoglykemie, polydipsie, hypomagnesiëmie*
Psychische stoornissen	Vaak	Angst*
	Soms	Agitatie, depressie*
Zenuwstelsel- aandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Syncope, tremor, paresthesie, convulsie*, lethargie, perifere sensorische neuropathie*, polyneuropathie*, dysgeusie*
Oog- aandoeningen	Soms	Wazig zien*
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen	Soms	Vertigo*
Hart- aandoeningen	Vaak	Tachycardie
	Soms	Sinustachycardie, palpitaties*, aritmie*, hartfalen*
Bloedvat- aandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie, blozen, opvliegers*
Ademhalings- stelsel-,	Vaak	Dyspneu*, hypoxie, pleurale effusie*
	Soms	Longembolie, 'acute respiratory distress'-syndroom*,

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
borstkas- en mediastinum- aandoeningen		bronchospasme*, hoesten*, hikken*, longinfiltratie*, faryngolaryngeale pijn, ademnood*, respiratoir falen*, tachypneu*, piepende ademhaling*
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree
	Vaak	Abdominaal ongemak, opgezet buik, pijn in de bovenbuik, gastro-oesofageale refluxziekte, subileus, flatulentie*
	Soms	Buikkrampen, droge mond, paralytische ileus, verminderde maaglediging, abdominale rigiditeit*, ascites*, duodenogastrische reflux*, maagaandoening*, gastro-intestinale hypomotiliteit*, brandend maagzuur*, peritonitis*, braakneigingen*, obstructie van de dunne darm*, maagklachten*, pijn in de onderbuik, bloedbraken*, stomatitis*
Lever- en gal- aandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie, cholangitis*
	Soms	Cytolytische hepatitis***, leverfalen****, cholestase*, abnormale leverfunctie*, toxische hepatitis*, geelzucht*
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Vaak	Allergische dermatitis, huiduitslag, erytheem, hyperhidrose, pruritus
	Soms	Nachtzweeten, urticaria, palmair erytheem*, pruritische huiduitslag*, huidreactie
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Vaak	Rugpijn, myalgie, artralgie*
	Soms	Botpijn, flankpijn*, musculoskeletale pijn*, pijn in extremiteit*
Nier- en urine- aandoeningen	Vaak	Hematurie, proteïnurie*
	Soms	Dysurie*, leukocyturie, oligurie*, nierfalen*, acute nierinsufficiëntie*, nierpijn*
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Soms	Bekkenpijn
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Zeer vaak	Pyrexie, koude rillingen, vermoeidheid, pijn
	Vaak	Asthenie*, ontsteking, oedeem, pijn op de borst, griepachtige ziekte*, malaise*, perifeer oedeem*
	Soms	Ontsteking van de toedieningsplaats, pijn op de katheterplaats, vroegtijdige verzadiging*, extravasatie, het koud hebben*, het warm hebben*, reactie op de injectieplaats*, ontsteking van de slijmvliezen*, dorst, erytheem op de katheterplaats*, algehele lichamelijke verslechtering*
Onderzoeken	Zeer vaak	C-reactief eiwit verhoogd
	Vaak	Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde lichaamstemperatuur, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verlaagde hemoglobine, verhoogde concentratie neutrofielen, verlaagde concentratie totale eiwitten, gewichtsverlaging, verhoogde concentratie witte bloedcellen, verhoogde creatininespiegels in het bloed*, verlaagde

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
		kaliumconcentratie in het bloed*, verhoogde leverenzymen*, verhoogde procalcitoninespiegel*, verhoogd ureumgehalte in het bloed, verhoogde amylasespiegel in het bloed*, verhoogde creatininefosfokinasespiegels in het bloed*, verhoogde trombocytentelling*
	Soms	Verhoogd geconjugeerd bilirubine, verlaagde lichaamstemperatuur, verlaagde zuurstofverzadiging, verhoogde transaminasen, verhoogd bloedfibrinogeen*, verlaagd bloedijzer*, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase*, verhoogde bloeddruk*, cellen in urine*, verhoogde leverenzymen, verlaagd hematocriet, verhoogde lipase*, abnormale leverfunctietest*, verlaagd aantal rode bloedcellen*, aanwezigheid van urobiline-urine, aanwezigheid van witte bloedcellen in de urine*, verlengde geactiveerde tromboplastinetijd*, verlaagde bloedchloride*, verlaagd natriumgehalte in het bloed*, verhoogd gehalte aan bloedurinezuur*, verhoogde INR-waarde* (internationale genormaliseerde ratio)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Anastomotische complicatie*, procedurele pijn*, wonddehiscentie*

* De met een asterisk aangegeven termen voor bijwerkingen zijn opgenomen vanwege de opname van n=7 onderzoeken in andere indicaties dan maligne ascites (bijv. bij kankerpatiënten die een curatieve operatie en intraoperatieve toediening van catumaxomab ondergaan)

** N=7 voorvallen van het cytokineafgiftesyndroom (CRS) werden specifiek gemeld als termen voor voorvallen bij 6 van de 517 proefpersonen die elk werden behandeld met catumaxomab in de 11 onderzoeken die in de analyse werden opgenomen (frequentie categorie "vaak"). De frequentie van CRS in bovenstaande tabel is echter gebaseerd op de retrospectieve, op algoritmen gebaseerde analyse van CRS die werd gebruikt in het hoofdonderzoek IP-REM-AC-01 waarbij het algoritme rekening hield met diagnoses van CRS en een combinatie van symptomen zoals koorts, hypotensie, maag-darmklachten, hoofdpijn, myalgie, artralgie, tachycardie, koude rillingen, respiratoire symptomen, huidsymptomen en vermoeidheid.

*** n = 3 voorvallen van cytolytische hepatitis werden gemeld bij 3 proefpersonen; er waren echter 2 voorvallen van lichte intensiteit en één was van matig ernstige intensiteit, en alle 3 voorvallen werden als niet-ernstig beoordeeld.

**** n = 5 voorvallen van leverfalen werden gemeld bij 3 proefpersonen; alle voorvallen waren van matig ernstige intensiteit en werden als niet-ernstig beoordeeld. De meeste van deze voorvallen bestonden uit verhoogde hepatische/hepatobiliaire laboratoriumwaarden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cytokineafgiftesyndroom

Cytokineafgiftesyndroom (CRS), vastgesteld op basis van het optreden van kenmerkende symptomen voor CRS (koorts, hypotensie, gastro-intestinale symptomen, hoofdpijn, myalgie, artralgie, tachycardie, koude rillingen, respiratoire symptomen, huidsymptomen en vermoeidheid) in nauw temporeel verband (koorts en ten minste 2 bijkomende bijwerkingen binnen een tijdsbestek van 4 dagen). Ten tijde van de uitvoering van de hoofdstudie kreeg 72% van de aan catumaxomab blootgestelde patiënten (ISS2) tijdens of binnen één dag na een infusie met catumaxomab ten minste één bijwerking die werd geteld als kenmerkend symptoom van CRS. Aangezien de analyse zeer onspecifiek was, werden de gegevens van het hoofdonderzoek opnieuw geanalyseerd volgens een algoritme op basis van de huidige CRS-definities en richtsnoeren. Op basis van deze heranalyse kreeg 23% van de met catumaxomab behandelde patiënten in de hoofdstudie of de cross-overperiode van het klinische fase II/III-hoofdonderzoek te maken met CRS.

In de meeste gevallen was CRS van CTCAE-graad 1 of 2. Van de 41 vermoedelijke CRS-episodes waren er 3 van graad 1, 27 van graad 2, 10 van graad 3 en 1 van graad 4. Symptomen van cytokineafgifte kunnen door premedicatie worden verminderd of vermeden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Systemisch inflammatoir responsyndroom (SIRS)

SIRS (met gelijktijdige koorts, verhoogde hartslag en ademhalingsnelheid en een abnormaal aantal leukocyten) werd gemeld bij 2 van de 203 patiënten die in het hoofdonderzoek werden blootgesteld aan catumaxomab (157 in de hoofdstudieperiode, 46 na cross-over van de controle naar catumaxomab). SIRS was bij beide patiënten van graad 4, vereiste opname in het ziekenhuis/verlenging van de ziekenhuisopname en leidde tot stopzetting van de behandeling.

Buikpijn

Bij 38,9% van de patiënten in de belangrijkste onderzoeksperiode van het hoofdonderzoek werd buikpijn gemeld als bijwerking die bij 8,9% van de patiënten graad 3 of hoger bereikte, maar verdween onder symptomatische behandeling.

Laboratoriumwaarden van de lever

Tijdelijke verhogingen van leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase [ASAT], alkalische fosfatase [AF], gamma-glutamyltransferase [GGT]) en totaal bilirubine werden vaak waargenomen na toediening van catumaxomab. Over het algemeen waren de veranderingen in de laboratoriumparameters niet klinisch relevant en keerden de meeste veranderingen na afloop van de behandeling weer terug naar baseline. In de klinische fase II/III-hoofdstudie hadden 12 patiënten (5,6%) die met catumaxomab werden behandeld, een verhoogde ALAT van $> 3 \times$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) in combinatie met bilirubine $> 2 \times$ ULN. Bij 2 van de 12 patiënten bleven de waarden na het einde van de infusie toenemen, terwijl bij 10 van de 12 patiënten de verhoogde waarden reversibel waren en een trend tot verbetering lieten zien kort na de laatste catumaxomab-infusie. Alleen in geval van klinisch relevante of aanhoudende verhoging moet verdere diagnostiek of therapie worden overwogen.

Duur van de infusie

Er zijn gegevens beschikbaar over een infusieduur van 3 uur catumaxomab afkomstig van onderzoeken in maligne ascites en onderzoeken in andere oncologische indicaties, voornamelijk eierstokkanker en maagkanker. Het veiligheidsprofiel van catumaxomab met een infusietijd van 3 uur versus 6 uur is in het algemeen vergelijkbaar met betrekking tot de aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen. Een verhoogde frequentie van sommige bijwerkingen werd waargenomen bij toediening gedurende 3 uur, waaronder koude rillingen en hypotensie (graad 1 of 2), diarree (alle graden) vermoeidheid (graad 1 of 2), anemie (alle graden) en pleurale effusie (graad 1 of 2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Hogere geplande doses catumaxomab werden onderzocht in dosisescalatiestudies tot één behandelingskuur van catumaxomab van 10-20-50-200-200 microgram. Over het geheel genomen waren de waargenomen effecten bij hogere doses catumaxomab dan de voorgestelde dosis in lijn met bekende bijwerkingen die verband hielden met de toediening van catumaxomab en het werkingsmechanisme ervan. Laboratoriumwaarden, met name veranderingen in leverparameters, lieten voorbijgaande verhogingen zien die dosisafhankelijk waren en een neiging tot accumulatie vertoonden.

Behandeling

Er is geen antidotum beschikbaar voor catumaxomab. In geval van overdosering moet een symptomatische behandeling naar goeddunken van de arts worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, andere monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX03

Werkingsmechanisme

Catumaxomab is een trifunctioneel rat-muis-hybride monoklonaal antilichaam dat specifiek is gericht tegen het adhesie-molecuul van de epitheelcellen (EpCAM) en het CD3-antigeen. Het EpCAM-antigeen wordt uitgedrukt bij de meeste vormen van kanker, met name carcinomen. CD3 wordt uitgedrukt op volwassen T-cellen als component van de T-celreceptor. Een derde functionele bindingsplaats in de Fc-regio van catumaxomab maakt interactie met accessoire immuuncellen via Fc-gamma-receptoren mogelijk. Vanwege de bindende eigenschappen van catumaxomab komen tumorcellen, T-cellen en accessoire immuuncellen dichtbij. Daardoor wordt een onderling afgestemde immuunreactie tegen tumorcellen geïnduceerd, die verschillende werkingsmechanismen omvat, zoals T-celactivering, T-cel-gemedieerde doding via het granzym/perforinesysteem, antilichaam-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC), complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en fagocytose. Dit leidt tot vernietiging van tumorcellen in de peritoneale holte, waardoor een belangrijke oorzaak van maligne ascites wordt geëlimineerd.

Farmacodynamische effecten

De antitumoractiviteit van catumaxomab is *in vitro* en *in vivo* aangetoond. Doeltreffende catumaxomab-gemedieerde doding van tumorcellen *in vitro* werd waargenomen voor doelcellen met een lage en hoge expressie van het EpCAM-antigeen, onafhankelijk van het primaire tumortype. De *in vivo*-antitumoractiviteit van catumaxomab werd bevestigd in een immunologisch gecompromiteerd muismodel van ovariumcarcinoom, waarin de tumorontwikkeling werd vertraagd door een intraperitoneale behandeling met catumaxomab en humane mononucleaire cellen uit perifere bloed.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van catumaxomab werd beoordeeld in één klinische fase II/III-studie. Patiënten van niet-Kaukasische oorsprong zijn niet in deze klinische studie opgenomen.

IP-REM-AC-01

Een tweearmig, gerandomiseerd, open-label, klinisch fase II/III-hoofdonderzoek bij 258 patiënten met symptomatische maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinomen, van wie er 170 gerandomiseerd werden naar behandeling met catumaxomab. De aanwezigheid van EpCAM-positieve cellen in ascitesvocht werd bepaald met behulp van een immunohistochemie (IHC)-test. De patiënten kwamen voor inschrijving in aanmerking als het ascitesvocht ≥ 400 EpCAM-positieve cellen/ 10^6 geanalyseerde ascitescellen bevatte. In deze studie werd paracentese plus catumaxomab vergeleken met alleen paracentese (controle).

Catumaxomab werd toegediend aan patiënten bij wie de standaardbehandeling niet beschikbaar of niet langer haalbaar was en die een Karnofsky-score van ten minste 60 hadden. Catumaxomab werd toegediend als vier intraperitoneale infusies met een verhoogde dosis van respectievelijk 10, 20, 50 en 150 microgram op dag 0, 3, 7 en 10. Op infusiedagen (dag 0, 3, 7, 10) bleven patiënten gedurende ten minste 24 uur in het ziekenhuis opgenomen (zie rubriek 4.2).

Van de gerandomiseerde patiënten ($n = 258$) was 79% van de patiënten vrouw (100% in het stratum van eierstokkanker, 59% in het stratum van niet-eierstokkanker). De gemiddelde leeftijd was 58,5 jaar in het eierstokkankerstratum en 58,8 jaar in het niet-eierstokkankerstratum. Over het geheel genomen

was 99% van de patiënten Kaukasisch. De meest voorkomende kankersoorten in het niet-eierstokkankerstratum waren maagkanker (51%), gevolgd door borstkanker (10%); andere soorten kanker (colon, alveesklier, long, endometrium, andere) waren individueel aanwezig bij < 10% van de patiënten in het niet-eierstokkankerstratum.

In dit onderzoek was het primaire werkzaamheidseindpunt punctievrije overleving in de gerandomiseerde, gecontroleerde hoofdstudie-periode, wat een samengesteld eindpunt was dat werd gedefinieerd als de tijd tot de eerste behoefte aan therapeutische ascitespunctie of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. De resultaten voor punctievrije overleving worden weergegeven in tabel 3. Kaplan-Meier-schattingen voor de overleving zonder punctie zijn te vinden in figuur 1.

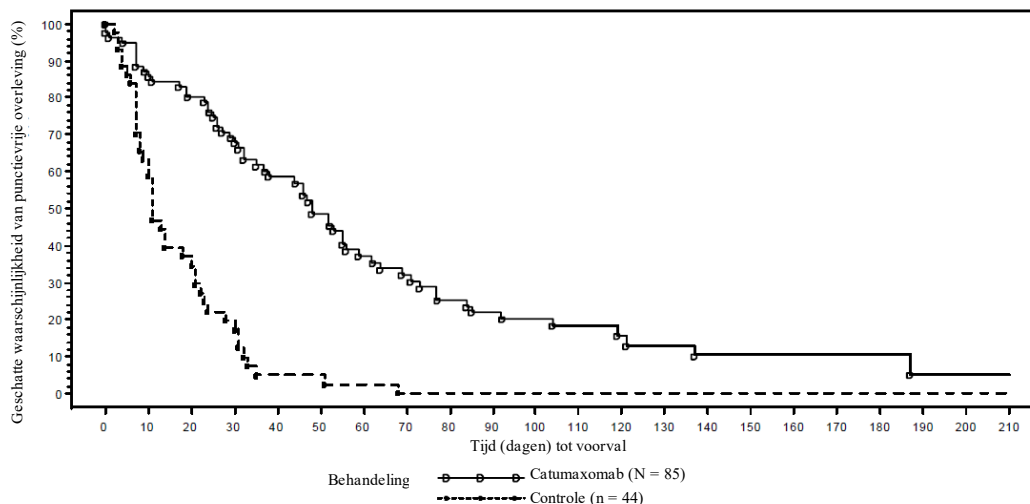
Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten (punctievrije overleving) van onderzoek IP-REM-AC-01

	Eierstokkanker		Niet-eierstokkanker	
	Catumaxomab	Controle	Catumaxomab	Controle
Patiënten, n	85	44	85	44
Patiënten met voorval, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dagen], mediaan	48	11	30	14
95%-BI	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-waarde (log-rank-test)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95%-BI)	Niet berekend		Niet berekend	

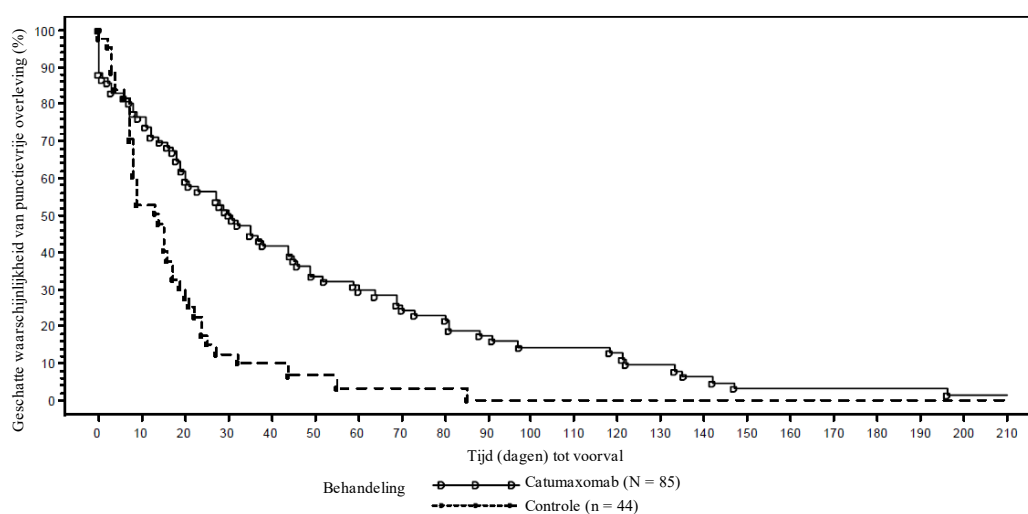
Patiënten die het onderzoek zonder therapeutische punctie aan het geplande einde van het onderzoek voltooiden, werden op de datum van het geplande einde van het onderzoek gecensureerd. Patiënten die de studie hadden stopgezet na randomisatie maar vóór het eindpunt punctie of overlijden, werden gecensureerd op de datum van voortijdige stopzetting.

HR: hazardratio; PuFS: punctievrije overleving

Figuur 1 Kaplan-Meier-schattingen van punctievrije overleving in onderzoek IP-REM-AC-01
Eierstok-
kanker



Niet-
eierstok-
kanker



Vergeleken met alleen paracentese (controle) verlengde behandeling met paracentese en catumaxomab bij patiënten met maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinomen punctievrije overleving van 11 tot 48 dagen bij patiënten met eierstokkanker en van 14 tot 30 dagen bij patiënten met niet-eierstokkanker.

Na voltooiing van de hoofdonderzoeksperiode werden patiënten verder geobserveerd tot het einde van hun leven om de totale overleving te beoordelen. Patiënten die met paracentese (controle) werden behandeld, konden na afloop van de hoofdstudieperiode overgaan op paracentese en catumaxomab; ondanks de cross-over werden deze patiënten echter als controlepatiënten geteld. De totale overleving bij patiënten die paracentese en catumaxomab kregen, werd niet slechter dan bij patiënten die alleen paracentese kregen (tabel 4).

Tabel 4 Totale overleving van onderzoek IP-REM-AC-01

	Paracentese + catumaxomab (N = 170)	Paracentese (controle) ¹ (N = 88)
Hazardratio (HR)	0,798	
95%-BI voor HR	[0,606; 1,051]	
Overlevingspercentage na 6 maanden	27,5%	17,1%
Overlevingspercentage na 1 jaar	11,4%	2,6%
Mediane totale overleving (dagen)	72	71

¹ Cross-overpatiënten werden geteld als controlepatiënten, ondanks de cross-over naar de behandeling

met paracentese en catumaxomab; dit waren 45 van de 88 (51%) patiënten in de controlearm.

Immunogeniciteit

De inductie van anticatumaxomab-antilichamen is een intrinsiek effect van muriene monoklonale antilichamen. Uit gegevens over catumaxomab die zijn afgeleid van het hoofdonderzoek, blijkt dat < 10% van de patiënten vóór de 4^e infusie positief waren voor anti-catumaxomab-antilichamen. Antilichamen tegen catumaxomab waren één maand na de laatste infusie van catumaxomab aanwezig bij 95% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Korjuny in alle subgroepen van pediatrische patiënten van de behandeling van maligne ascites (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van catumaxomab tijdens en na vier intraperitoneale infusies van 10, 20, 50 en 150 microgram catumaxomab als infusie van 6 uur werd onderzocht in een speciaal onderzoek bij 13 patiënten met symptomatische maligne ascites als gevolg van EpCAM-positieve carcinomen.

Catumaxomab was detecteerbaar in ascitesvocht en in plasma. De concentraties namen toe met het aantal infusies en de doses die bij de meeste patiënten werden toegediend. Het plasmagehalte daalde meestal nadat na elke dosis een maximum was bereikt.

Absorptie

Catumaxomab wordt toegediend via de intraperitoneale route en is daarom onmiddellijk beschikbaar op de beoogde plaats van maligne cellen in de buikholte.

Distributie

Na intraperitoneale infusie wordt catumaxomab gedistribueerd in ascitesvocht als actielocatie. De gemiddelde en de mediane $C_{\max}$ voor ascitesvocht waren respectievelijk 7.122 en 3.270 pg/ml. Na intraperitoneale toediening en binding aan doelcellen in de buikholte bereikt de resterende catumaxomab de systemische circulatie in onbeschadigde vorm. De geometrisch gemiddelde plasma- $C_{\max}$ was 0,5 ng/ml (bereik 0 tot 2,3) en de geometrisch gemiddelde plasma-AUC was 1,7 dag* ng/ml (bereik < LLOQ (*lower limit of quantification*, ondergrens van de kwantificering) tot 13,5). De variabiliteit tussen proefpersonen in de ascites- en plasmaspiegel van catumaxomab was hoog als gevolg van het uiteenlopende ascitesvolume en de maligne celbelasting in de buikholte.

Metabolisme en eliminatie

Het metabolisme en de eliminatie van catumaxomab zijn vergelijkbaar met endogene IgG, d.w.z. voornamelijk via proteolytisch katabolisme in het hele lichaam; het is niet in de eerste plaats afhankelijk van eliminatie door de nieren en de lever.

Voor systemische catumaxomab, d.w.z. residuele (niet aan het doelwit gebonden) catumaxomab die de circulatie vanuit de buikholte bereikte, bedroeg de geometrisch gemiddelde schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd van het plasma ($t_{1/2}$) 2,5 dagen (spreiding 0,7 tot 17,5).

Bijzondere populaties

Er zijn geen studies uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van catumaxomab in diermodellen leidde niet tot tekenen van abnormale of productgerelateerde acute toxiciteit of tekenen van lokale intolerantie op de injectie-/infusieplaats. Deze bevindingen zijn echter van beperkte waarde als gevolg van de hoge soortspecifieke aard van

catumaxomab.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat (E331)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na verdunning

De bereide oplossing voor infusie is fysisch en chemisch stabiel gedurende 48 uur bij 2 °C tot 8 °C en gedurende 24 uur bij een temperatuur van niet meer dan 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze dienen, bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C, normaliter niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas type I, gesiliconiseerd) met plunjerstop (bromobutylrubber) en luer-locksysteem (polypropyleen gesiliconiseerd en polycarbonaat), met dop (bromobutylrubber). Een canule is bijgevoegd.

Korjony 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

De voorgevulde spuit bevat 0,1 ml concentraat voor oplossing en wordt verpakt in een kartonnen doos met een blauwe kleurcode.
Verpakkingsgrootte: 3 voorgevulde spuiten en 5 canules

Korjony 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie

De voorgevulde spuit bevat 0,5 ml concentraat voor oplossing en wordt verpakt in een kartonnen doos

met een rode kleurcode.

Verpakkingsgrootte: 4 voorgevulde spuit en 5 canules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde spuit is voor eenmalig gebruik.

Benodigde materialen en hulpmiddelen voor verdunning en toediening van Korjuny:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- 50 ml polypropyleen-spuiten
- dop voor 50 ml polypropyleen-spuiten
- polyethyleen perfusieslangen met een binnendiameter van 1 mm en een lengte van 150 cm
- infuuskleppen / Y-verbindingen van polycarbonaat
- polyurethaan katheters met siliconen coating
- precisie-perfusiepomp

Verdunning vóór toediening

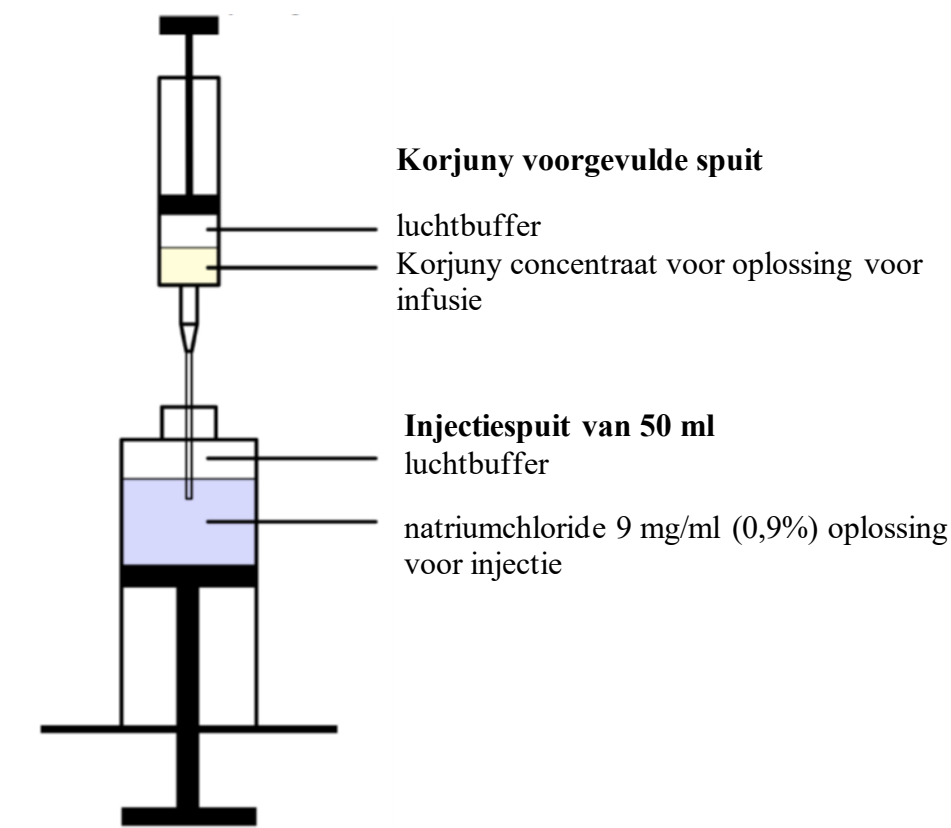
Korjuny moet worden bereid door een professionele zorgverlener met gebruikmaking van de juiste aseptische techniek.

Het buitenoppervlak van de voorgevulde spuit is niet steriel.

- Het volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, vermeld in tabel 5, wordt geëxtraheerd met een injectiespuit van 50 ml.
- In de spuit van 50 ml is een extra luchtbuffer van ten minste 3 ml opgenomen.
- De voorgevulde Korjuny-spuit(en) met de vereiste sterkte zoals weergegeven in tabel 5 hieronder wordt (worden) visueel geïnspecteerd op eventuele vreemde deeltjes of verkleuring.
- Met de punt van de voorgevulde spuit naar boven gericht, wordt de dop voorzichtig van de punt verwijderd. Draai de dop er **niet** af en draai deze niet om.
- De meegeleverde canule wordt aan de voorgevulde spuit bevestigd en de canule-afscherming wordt verwijderd. Voor elke spuit moet een nieuwe canule worden gebruikt.
- De canule wordt ingebracht via de opening van de spuit van 50 ml, zodat de canule wordt ondergedompeld in de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (figuur 2). Dien de Korjuny voorgevulde spuit **niet** rechtstreeks toe aan een patiënt.
- De volledige inhoud van de voorgevulde spuit wordt geïnjecteerd in de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
- De plunjerstang **mag niet** worden teruggetrokken om de voorgevulde spuit te spoelen, om verontreiniging te voorkomen en ervoor te zorgen dat het juiste volume wordt uitgespoten.
- Op basis van tabel 5 worden de voorgaande stappen herhaald om het vereiste aantal voorgevulde spuiten in de spuit van 50 ml te injecteren.
- De spuit van 50 ml wordt met een dop afgesloten en voorzichtig geschud om de oplossing te mengen.
- Nadat de dop is verwijderd, worden eventuele luchtbellen uit de 50 ml spuit verwijderd.
- De rode verwijderbare sticker, die wordt geleverd in het deksel van de kartonnen doos, met daarop de tekst “Verdunde Korjuny. Alleen intraperitoneaal gebruik.” moet aan de injectiespuit van 50 ml worden bevestigd. Dit is een voorzorgsmaatregel om ervoor te zorgen dat Korjuny alleen intraperitoneaal wordt toegediend via infusie.
- De injectiespuit van 50 ml wordt in de infusiepomp ingebracht.

Tabel 5 Aantal voorgevulde spuit en volumes die nodig zijn voor de bereiding van Korjony oplossing voor intraperitoneale infusie

Infusie / dosis	Aantal voorgevulde spuiten van 10 microgram	Aantal voorgevulde spuiten van 50 microgram	Totaal volume Korjony concentraat voor oplossing voor infusie	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	Eindvolume voor toediening
1e infusie/ 10 microgram.	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2e infusie/ 20 microgram	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3e infusie/ 50 microgram	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4e infusie/ 150 microgram	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Wijze van toediening

De katheter voor intraperitoneale toediening wordt onder ultrasone geleiding geplaatst door een arts die ervaring heeft met intraperitoneale toediening. De katheter wordt gebruikt voor ascitesdrainage en toediening van verdunde Korjony oplossing voor infusie en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Aanbevolen wordt dat de katheter gedurende de gehele behandelingsperiode in de buikholte blijft. Deze kan op basis van het oordeel van de behandelend arts op de dag na de laatste infusie worden verwijderd.

Vóór elke Korjony-toediening moet het ascitesvocht worden afgevoerd tot de spontane stroom is gestopt of de symptomen zijn verlicht (zie rubriek 4.4). Vervolgens wordt vóór elke toediening van Korjony 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie geïnjecteerd om de verspreiding van het antilichaam in de buikholte te ondersteunen.

Verdunde Korjony oplossing voor infusie wordt intraperitoneaal toegediend gedurende een infusietijd

van ten minste 3 uur via een constante infusiepomp, en wel als volgt:

- De aangesloten perfusieslangen van de infusiepomp zijn vooraf gevuld met de verdunde Korjuny oplossing voor infusie.
- De perfusieslangen zijn verbonden met de Y-verbinding.
- Parallel aan elke toediening van Korjuny wordt 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie via een infusieklep/Y-verbinding geïnfundeerd in de perfusieleiding van de katheter.
- De pompsnelheid wordt aangepast op basis van het toe te dienen volume en de geplande infusietijd van ten minste 3 uur.
- Wanneer de spuit van 50 ml met de verdunde Korjuny oplossing voor infusie leeg is, wordt deze vervangen door een spuit van 50 ml met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om het dode volume in de perfusieleiding (ongeveer 2 ml) onder ongewijzigde omstandigheden te verwijderen. De resterende natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie kan worden weggegooid.
- De katheter wordt tot de volgende infusie gesloten gehouden.
- De dag na de laatste infusie wordt een drainage van ascites uitgevoerd totdat de spontane stroom stopt. Vervolgens kan de katheter worden verwijderd.

Verwijdering

Geen bijzondere voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Wuerttemberg

Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Wuerttemberg

Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregel**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Korjuny in de handel wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers die van catumaxomab gebruik zullen maken, toegang hebben tot/worden voorzien van de patiëntenkaart, die de patiënten informeert en uitleg geeft over de risico's van het cytokineafgiftesyndroom (*cytokine release syndroom*, CRS) en systemisch inflammatoir responssyndroom (SIRS). De patiëntenkaart bevat ook een waarschuwing voor professionele zorgverleners die de patiënt behandelen dat de patiënt catumaxomab krijgt toegediend.

De **patiëntenkaart** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Een beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van het cytokineafgiftesyndroom/systemische inflammatoir responssyndroom.
- Een beschrijving van wanneer dringende hulp van de zorgverlener of spoedeisende hulp moet worden gevraagd, indien zich tekenen en symptomen van het cytokineafgiftesyndroom/het systemische inflammatoir responssyndroom voordoen.
- De contactgegevens van de voorschrijvende arts.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Korjuny 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie
catumaxomab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Eén voorgevulde spuit bevat 10 microgram catumaxomab in 0,1 ml oplossing, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
3 voorgevulde spuiten
5 steriele canules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend intraperitoneaal gebruik, na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1826/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG

Korjony 10 microgram steriel concentraat
catumaxomab
Uitsluitend intraperitoneaal gebruik, na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Korjuny 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie
catumaxomab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 50 microgram catumaxomab in 0,5 ml oplossing, overeenkomend met 0,1 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 80, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
4 voorgevulde spuiten
5 steriele canules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend intraperitoneaal gebruik, na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10 BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1826/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG

Korjony 50 microgram steriel concentraat
catumaxomab
Uitsluitend intraperitoneaal gebruik, na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

**WAARSCHUWINGSTEKST VOOR VERWIJDERBARE STICKER DIE MOET WORDEN
BEVESTIGD AAN DE SPUIT VAN 50 ML DIE DE VERDUNDE KORJUNY OPLOSSING
VOOR INFUSIE BEVAT**

(Deel van de buitenverpakking)

Verdunde Korjuny.

Uitsluitend voor intraperitoneaal gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Korjony 10 microgram concentraat voor oplossing voor infusie Korjony 50 microgram concentraat voor oplossing voor infusie catumaxomab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Korjony en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Korjony en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Korjony bevat de werkzame stof catumaxomab. Catumaxomab is een monoklonaal antilichaam, een bepaald eiwit dat zich bindt aan een doelwit op het oppervlak van kankercellen. Dit doelwit wordt epitheelceladhesiemolecule (EpCAM) genoemd en wordt aangetroffen op het oppervlak van verschillende soorten kankercellen. Het is ook aanwezig op kankercellen in een waterbuik (ascitesvocht). Kwaadaardige waterbuik is de ophoping van vocht bevattende kankercellen in de buik van kankerpatiënten.

Catumaxomab activeert cellen van het immuunsysteem (deel van de natuurlijke afweer van het lichaam) om de kankercellen te vernietigen.

Korjony wordt gebruikt voor de behandeling van kwaadaardige waterbuik bij volwassenen wanneer standaardbehandeling van de kanker niet langer haalbaar is.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor eiwitten van ratten en/of muizen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend of tijdens de behandeling als u:

- verschijnselen krijgt van een aandoening die bekend staat als het cytokineafgiftesyndroom. Dit is een ernstige immuunreactie met klachten zoals koorts, lage bloeddruk, koude rillingen,

ademhalingsmoeilijkheden, vermoeidheid, hoofdpijn, snelle hartslag en een verhoogde concentratie van leverenzymen in het bloed. Denk aan de instructies op uw patiëntenkaart, bijvoorbeeld wanneer u medische hulp dient in te roepen. Vóór elke infusie met Korjuny kunt u geneesmiddelen toegediend krijgen die de mogelijke bijwerkingen van het cytokineafgiftesyndroom helpen verminderen.

- verschijnselen krijgt van het zogeheten systemische inflammatoir responssyndroom. Mogelijke verschijnselen zijn koorts, verhoogde hartslag, snellere ademhaling en een abnormaal aantal witte bloedcellen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze verschijnselen heeft en denk aan de instructies op uw patiëntenkaart.
- een infectie of verschijnselen van infectie krijgt, zoals het warm hebben, koorts, koude rillingen of bibberen, keelpijn of mondzweren. De infectie zal worden behandeld voordat u Korjuny krijgt toegediend.
- een laag bloedvolume heeft met verschijnselen als koude handen en voeten, een licht gevoel in het hoofd, moeite met plassen, verhoogde hartslag of zwakte.
- verschijnselen krijgt van lage concentraties van bloedeiwitten, zoals zwakte, kortademigheid of het vasthouden van vocht.
- een lage bloeddruk krijgt met verschijnselen zoals duizeligheid, een flauw gevoel of zwakte.
- leverproblemen krijgt, waaronder een bloedstolsel of verstopping in de poortader (een bloedvat dat bloed naar de lever vervoert vanuit de darmen, milt, alvleesklier en galblaas).
- nierproblemen krijgt.

Onderzoek en controle

- Voordat u Korjuny krijgt toegediend, zal uw arts aandoeningen controleren die van invloed kunnen zijn op uw bloedstroom. Dit zijn onder meer tests van uw bloedvolume, de concentratie van bloedeiwitten, bloeddruk, polsslag en nierfunctie.
- U kunt infusiegerelateerde reacties tijdens of na de infusie van Korjuny ervaren. Deze kunnen soms ernstig zijn met verschijnselen zoals koorts, een lage bloeddruk, koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, spier- en gewrichtspijn, een zeer snelle hartslag en kortademigheid. Aanbevolen wordt dat uw arts u gedurende ten minste 24 uur na de eerste infusie en ten minste 6 uur na elke daaropvolgende infusie onder observatie houdt.
- Uw arts kan ook onderzoeken uitvoeren om uw leverfunctie te controleren tijdens de behandeling met Korjuny.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Korjuny wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, aangezien het middel in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Korjuny nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Korjuny wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, borstvoeding en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

De effecten van Korjuny op de zich ontwikkelende foetus zijn niet bekend en risico voor een pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Als u zwanger zou kunnen worden, moet u tijdens de behandeling met Korjuny effectieve anticonceptie gebruiken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt terwijl u met dit geneesmiddel wordt behandeld.

Het is niet bekend of catumaxomab in de moedermelk terechtkomt. Er kan een risico zijn voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Vraag uw arts om advies als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u tijdens of na toediening bijwerkingen krijgt zoals duizeligheid of infusiegerelateerde bijwerkingen.

Korjunny bevat polysorbaat 80 en natrium

Dit middel bevat 21,6 microgram polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit Korjunny 10 microgram en 108 microgram polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit Korjunny 50 microgram. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. De hoeveelheid natrium die per infusie wordt toegediend, is hoger dan de hoeveelheid die in het geneesmiddel aanwezig is als gevolg van de verdunning van het concentraat met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Vóór elke toediening van Korjunny wordt nog eens 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toegediend en tegelijk met elke toediening van Korjunny wordt 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toegediend.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U krijgt Korjunny onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker.

Vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling krijgt u geneesmiddelen toegediend om koorts, pijn of ontsteking veroorzaakt door Korjunny te verminderen.

Korjunny wordt toegediend als infusie in de buikholte gedurende een periode van ten minste 3 en maximaal 6 uur.

U krijgt 4 infusies die volgens een schema van oplopende doses worden toegediend: 10, 20, 50 en 150 microgram. Tussen de infusies zitten ten minste 2 infusievrije kalenderdagen. U krijgt bijvoorbeeld een infusie op dag 0, 3, 7 en 10. Uw arts kan echter besluiten om de tijd tussen de infusies te verlengen om het risico op bijwerkingen te verminderen. De totale behandelingsperiode mag in totaal niet meer dan 21 dagen duren.

Gedurende de hele behandelingsperiode, tot de dag na de laatste infusie, wordt een katheter in uw buikholte geplaatst.

Na de eerste Korjunny-infusie zal uw arts u gedurende ten minste 24 uur observeren op infusiegerelateerde reacties en ten minste 6 uur na elke daaropvolgende infusie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende **ernstige bijwerkingen** heeft: **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- **infusiegerelateerde bijwerkingen**

Tijdens en na infusie met Korjunny kunnen infusiegerelateerde bijwerkingen optreden. Hieronder vallen klachten als koorts, lage bloeddruk, koude rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, spier- en gewrichtspijn. Het kan ook een snelle hartslag, kortademigheid, huidklachten en vermoeidheid veroorzaken. Deze klachten treden voornamelijk binnen 24 uur na de infusie op en kunnen levensbedreigend worden. Deze bijwerkingen vereisen een onmiddellijke behandeling.

Uw arts kan overwegen de infusiesnelheid van Korjunny te verlagen of u een aanvullende behandeling te geven om ernstige verschijnselen te verminderen.

Andere bijwerkingen kunnen zich voordoen met de volgende frequenties:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- inflammatoir responssyndroom aangeduid als cytokineafgiftesyndroom – zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”
- misselijkheid, braken, diarree
- buikpijn
- koorts, rillingen, vermoeidheid, pijn
- verhoogde bloedconcentraties van C-reactief eiwit (een ontstekingsmarker)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie
- verminderd aantal rode bloedcellen
- toegenomen aantal witte bloedcellen, of specifieke witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd
- gebrek aan bepaalde witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd
- systemisch inflammatoir responssyndroom – zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”
- overgevoeligheid
- verminderde eetlust
- uitdroging
- laag natrium-, kalium- of calciumgehalte in het bloed
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- verlaging van het eiwitgehalte in het bloed, zoals albumine
- angst
- duizeligheid
- versnelde hartslag
- lage of hoge bloeddruk
- blozen, opvliegers
- ongemak van de buik, windrigheid
- brandend maagzuur
- pijn in de bovenbuik
- gedeeltelijke blokkade van de darmen
- verhoogde bloedconcentratie bilirubine, een gele afbraakstof van het bloedpigment
- ontsteking van de galgangen
- allergische huidontsteking
- huiduitslag, roodheid van de huid, jeuk
- overmatig zweten
- rugpijn, spierpijn, gewrichtspijn
- bloed in de urine, te veel eiwit in de urine
- zwakte
- pijn op de borst
- ontsteking
- weefselzwellings als gevolg van te veel vocht
- griepachtige ziekte
- zich onwel voelen
- ophoping van vocht in armen en/of benen
- onvoldoende zuurstoftoevoer in het hele lichaam of een deel van het lichaam
- ademhalingsmoeilijkheden, vocht in de borstkas
- verhoogde concentraties van enzymen, zoals alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase, gamma-glutamyltransferase die uw lever aanmaakt
- verhoogde lichaamstemperatuur
- verhoogde concentraties ureum, procalcitonine, amylase, creatininefosfatase (het afbraakproduct

- van spierweefsel genaamd creatinine) in het bloed
- verlaagd gehalte pigment van rode bloedcellen
- toename van het aantal bloedplaatjes
- afgenomen totaal eiwit
- verminderd gewicht

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- spruw
- huidinfectie
- ontsteking van het vetweefsel onder de huid met huidknobbels op de kuit
- herpes-simplesinfectie, plaatselijke infectie, urineweginfectie
- longontsteking
- verminderd aantal bloedplaatjes, verminderde bloedstolling
- tekort aan witte bloedcellen, zoals neutrofielen
- laag bloedsuikergehalte
- laag magnesiumgehalte in het bloed
- het vasthouden van vocht
- rusteloosheid, depressie
- abnormale gewaarwordingen, zoals prikkend gevoel, tintelingen en jeuk
- sensorische aandoeningen in handen of voeten veroorzaakt door zenuwbeschadiging
- zenuwaandoening die veel zenuwen in de armen en/of benen gelijktijdig aantast
- flauwvallen, lethargie
- oncontroleerbaar schudden, aanval
- smaakstoornis
- wazig zien
- gevoel van versnelde hartslag, onregelmatige hartslag
- zwakte van het hart
- verstopping van een longslagader
- ademnood, vernauwing van de bronchiale spieren
- hoesten, hikken
- migratie van ontstekingscellen of tumorcellen in het longweefsel, longfalen
- pijn in de keel en het strottenhoofd
- snellere ademhaling, piepende ademhaling
- abnormale krampen
- droge mond
- geen ontlasting
- verminderde maaglediging
- pijn in de onderbuik
- stijfheid van de buik
- ophoping van vocht in de buikholte
- terugstroom van gal van het eerste deel van de dunne darm naar de maag
- maagaandoening
- verminderde maag- en darmbewegingen
- ontsteking van het vlies dat de buikholte bekleedt en de buikorganen omhult
- braakneigingen
- verstopping van de dunne darm
- maagklachten
- bloed overgeven
- ontsteking van het mondslijmvlies
- leverontsteking met vernietiging van cellen, door geneesmiddelen geïnduceerde leverontsteking
- leverfalen
- verminderde galstroom
- abnormale leverfunctie
- gele verkleuring van de huid of het oogwit als gevolg van leverproblemen

- nachtzweeten
- roodheid van de handpalm, netelroos en andere huidreacties
- botpijn, pijn in de flanken
- spier- en skeletpijn, pijn in armen en benen
- pijn bij en moeite met plassen, verminderde urineproductie
- verhoogd aantal witte bloedcellen in de urine
- nierfalen, nierpijn
- ontsteking op de toedieningsplaats
- pijn op de plaats van de katheter, lekkage van een vloeistof
- zich vol voelen na het eten van zeer weinig voedsel
- het koud of warm hebben
- injectieplaatsreactie
- ontsteking van slijm afscheidende bekleding
- dorst
- roodheid van de huid op de plaats van de katheter
- verslechtering van de algemene gezondheid
- bekkenpijn
- abnormale leverfunctietests, verhoogd gehalte van bepaalde enzymen die uw lever aanmaakt
- verhoogde concentratie van bepaalde enzymen (transaminasen) die uw lever aanmaakt
- verminderde zuurstofverzadiging in het bloed
- verhoogde bloedspiegels van geconjugeerde bilirubine, urinezuur, fibrinogeen, lactaatdehydrogenase, lipase
- verlaagde concentratie ijzer, chloride in het bloed
- verlaagde lichaamstemperatuur
- verlaagd percentage bloedcellen op het bloedvolume
- urobiline in de urine
- cellen in de urine, inclusief witte bloedcellen
- verlengde geactiveerde tromboplastinetijd – een test om de stolling van het bloed te controleren
- een verhoogde internationaal genormaliseerde ratio, waaruit blijkt dat het bloed te langzaam stolt
- problemen tijdens de toediening: pijn, het openstaan van aangrenzende wondranden, anastomotische complicatie (bijv. bloeding of lekkage bij verbindingen tussen vaten of holle organen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van deze bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De bereide oplossing voor infusie dient onmiddellijk te worden gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is catumaxomab.
Eén voorgevulde spuit Korjony 10 microgram bevat 10 microgram catumaxomab in 0,1 ml concentraat, wat overeenkomt met 0,1 mg/ml.
Eén voorgevulde spuit Korjony 50 microgram bevat 50 microgram catumaxomab in 0,5 ml concentraat, wat overeenkomt met 0,1 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat (E331), citroenzuurmonohydraat (E330), polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties. Zie rubriek 2, “Korjony bevat polysorbaat 80 en natrium”.

Hoe ziet Korjony eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Korjony is een helder en kleurloos concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) in voorgevulde glazen spuitn met doppen.

Verpakkingsgrootten:

- Korjony 10 microgram: 3 voorgevulde spuitn en 5 canules in een kartonnen doos met een blauwe kleurcode
- Korjony 50 microgram: 4 voorgevulde spuitn en 5 canules in een kartonnen doos met een rode kleurcode

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 02/2025.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Benodigde materialen en hulpmiddelen voor verdunning en toediening van Korjony

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- 50 ml polypropyleen-spuiten
- dop voor 50 ml polypropyleen-spuiten
- polyethyleen perfusieslangen met een binnendiameter van 1 mm en een lengte van 150 cm
- infuuskleppen / Y-verbindingen van polycarbonaat
- polyurethaan katheters met siliconen coating
- precisie-perfusiepomp

Verdunning vóór toediening

Korjony moet worden bereid door een professionele zorgverlener met gebruikmaking van de juiste aseptische techniek.

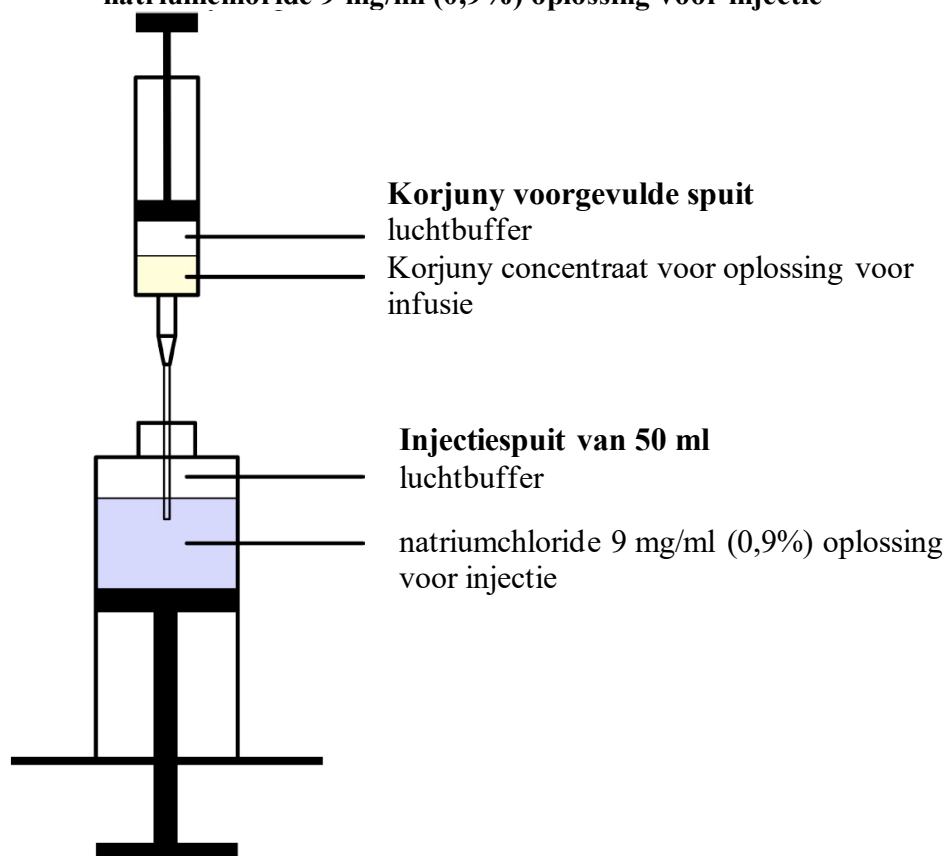
Het buitenoppervlak van de voorgevulde spuit is niet steriel.

- Het volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, vermeld in de tabel, wordt geëxtraheerd met een injectiespuit van 50 ml.
- In de spuit van 50 ml is een extra luchtbuffer van ten minste 3 ml opgenomen.
- De voorgevulde Korjony-spuit(en) met de vereiste sterkte zoals vermeld in de tabel wordt (worden) visueel geïnspecteerd op eventuele vreemde deeltjes of verkleuring.
- Met de punt van de voorgevulde spuit naar boven gericht, wordt de dop voorzichtig van de punt verwijderd. Draai de dop er **niet** af en draai deze niet om.
- De meegeleverde canule wordt aan de voorgevulde spuit bevestigd en de canule-afscherming wordt verwijderd. Voor elke spuit moet een nieuwe canule worden gebruikt.
- De canule wordt ingebracht via de opening van de spuit van 50 ml, zodat de canule wordt ondergedompeld in de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (afbeelding). Dien de Korjony voorgevulde spuit **niet** rechtstreeks toe aan een patiënt.
- De volledige inhoud van de voorgevulde spuit wordt geïnjecteerd in de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
De plunjerstang **mag niet** worden teruggetrokken om de voorgevulde spuit te spoelen, om verontreiniging te voorkomen en ervoor te zorgen dat het juiste volume wordt uitgespoten.
- Op basis van de tabel worden de vorige stappen herhaald om het vereiste aantal voorgevulde spuiten in de spuit van 50 ml te injecteren.
- De spuit van 50 ml wordt met een dop afgesloten en voorzichtig geschud om de oplossing te mengen.
- Nadat de dop is verwijderd, worden eventuele luchtballen uit de 50 ml spuit verwijderd.
- De rode verwijderbare sticker, die wordt geleverd in het deksel van de kartonnen doos, met daarop de tekst “Verdunde Korjony. Alleen intraperitoneaal gebruik.” moet aan de injectiespuit van 50 ml worden bevestigd. Dit is een voorzorgsmaatregel om ervoor te zorgen dat Korjony alleen intraperitoneaal wordt toegediend via infusie.
- De injectiespuit van 50 ml wordt in de infusiepomp ingebracht.

Tabel Aantal voorgevulde spuiten en volumes die nodig zijn voor de bereiding van Korjony oplossing voor intraperitoneale infusie

Infusie/dosis	Aantal voorgevulde spuiten van 10 microgram	Aantal voorgevulde spuiten van 50 microgram	Totaal volume Korjony concentraat voor oplossing voor infusie	Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie	Eindvolume voor toediening
1e infusie/ 10 microgram.	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2e infusie/ 20 microgram	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3e infusie/ 50 microgram	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4e infusie/ 150 microgram	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figuur Overbrenging van Korjony van de voorgevulde spuit naar de spuit van 50 ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie



De bereide oplossing voor infusie is fysisch en chemisch stabiel gedurende 48 uur bij 2 °C tot 8 °C en gedurende 24 uur bij een temperatuur van niet meer dan 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze dienen, bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C, normaliter niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Wijze van toediening

De katheter voor intraperitoneale toediening wordt onder ultrasone geleiding geplaatst door een arts die ervaring heeft met intraperitoneale toediening. De katheter wordt gebruikt voor ascitesdrainage en toediening van verdunde Korjony oplossing voor infusie en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Aanbevolen wordt dat de katheter gedurende de gehele behandelingsperiode in de buikholte blijft. Deze kan worden verwijderd op basis van het oordeel van de behandelend arts op de dag na de laatste infusie.

Vóór elke Korjony-toediening moet het ascitesvocht worden afgevoerd tot de spontane stroom is gestopt of de symptomen zijn verlicht (zie rubriek 4.4). Vervolgens wordt vóór elke toediening van Korjony 500 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie geïnjecteerd om de verspreiding van het antilichaam in de buikholte te ondersteunen.

Verdunde Korjony oplossing voor infusie wordt intraperitoneaal toegediend gedurende een infusietijd van ten minste 3 uur via een constante infusiepomp, en wel als volgt:

- De aangesloten perfusieslangen van de infusiepomp zijn vooraf gevuld met de verdunde Korjony oplossing voor infusie.
- De perfusieslangen zijn verbonden met de Y-verbinding.
- Parallel aan elke toediening van Korjony wordt 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie via een infusieklep/Y-verbinding geïnfundeerd in de perfusieleiding van de katheter.

- De pompsnelheid wordt aangepast op basis van het toe te dienen volume en de geplande infusietijd van ten minste 3 uur.
- Wanneer de spuit van 50 ml met de verdunde Korjuny oplossing voor infusie leeg is, wordt deze vervangen door een spuit van 50 ml met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om het dode volume in de perfusieleiding (ongeveer 2 ml) onder ongewijzigde omstandigheden te verwijderen. De resterende natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie kan worden weggegooid.
- De katheter wordt tot de volgende infusie gesloten gehouden.
- De dag na de laatste infusie wordt een drainage van ascites uitgevoerd totdat de spontane stroom stopt. Vervolgens kan de katheter worden verwijderd.

Verwijdering

Geen bijzondere voorschriften.