

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

NOME DO MEDICAMENTO

Korjuny 10 microgramas concentrado para solução para perfusão
Korjuny 50 microgramas concentrado para solução para perfusão

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Korjuny 10 microgramas concentrado para solução para perfusão

Uma seringa pré-cheia contém 10 microgramas de catumaxomab* em 0,1 ml de solução, o que corresponde a 0,1 mg/ml.

*anticorpo monoclonal IgG2 híbrido rato-ratinho produzido numa linha celular de hibridoma híbrido rato-ratinho

Excipientes com efeito conhecido

Uma seringa pré-cheia contém 21,6 microgramas de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Korjuny 50 microgramas concentrado para solução para perfusão

Uma seringa pré-cheia contém 50 microgramas de catumaxomab* em solução de 0,5 ml, o que corresponde a 0,1 mg/ml.

*anticorpo monoclonal IgG2 híbrido rato-ratinho produzido numa linha celular de hibridoma híbrido rato-ratinho

Excipientes com efeito conhecido

Uma seringa pré-cheia contém 108 microgramas de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)
Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Korjuny é indicado para o tratamento intraperitoneal da ascite maligna em adultos com carcinomas positivos da molécula de adesão celular epitelial (EpCAM), que não são elegíveis para terapêutica antineoplásica sistémica adicional.

4.2 Posologia e modo de administração

Korjuny tem de ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de

medicamentos anticancerígenos

Teste de EpCAM

A expressão de EpCAM nos estudos clínicos foi determinada através de um ensaio imunocitoquímico validado, aplicado a amostras de ascite maligna, com um limiar de positividade de ≥ 400 células positivas para EpCAM por 10^6 células de ascite analisadas.

Caso não esteja disponível um dispositivo de diagnóstico in vitro com marcação CE e com a finalidade prevista adequada, os ensaios alternativos utilizados na prática clínica devem ser validados e demonstrar características de desempenho analítico adequadas para essa finalidade prevista.

Posologia

Antes da perfusão intraperitoneal, recomenda-se medicação para o tratamento profilático dos sintomas de libertação de citocinas, incluindo medicamentos analgésicos, antipiréticos e antiflogísticos não esteroides (ver secções 4.4 e 5.1).

Os efeitos indesejáveis do tratamento com catumaxomab devem ser tratados como clinicamente indicado e de acordo com o padrão de tratamento atual.

O esquema posológico de Korjunny compreende as 4 perfusões intraperitoneais enumeradas no Quadro 1.

Quadro 1 Esquema posológico de Korjunny

Número da perfusão	Dose	Dia
1	10 microgramas	0
2	20 microgramas	3
3	50 microgramas	7
4	150 microgramas	10

Os doentes devem ser objeto de supervisão médica rigorosa durante, pelo menos, 24 horas após a primeira perfusão de Korjunny. Para as restantes doses, os doentes podem ser hospitalizados durante, pelo menos, 6 horas ou durante um período mais longo após as perfusões de Korjunny, ao critério do médico responsável pelo tratamento, a fim de salvaguardar a segurança dos doentes.

O intervalo entre os dias de perfusão pode ser prolongado ao critério do médico assistente, se necessário, para minimizar o risco de reações adversas. O período total de tratamento não deve exceder 21 dias.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Os doentes com insuficiência hepática grave e/ou com mais de 70 % do fígado metastizado e/ou trombose/obstrução da veia porta não foram investigados. O tratamento destes doentes com Korjunny só deve ser considerado após uma avaliação exaustiva do benefício/risco (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajustamento da dose para os doentes com insuficiência renal ligeira. Os doentes com insuficiência renal moderada a grave não foram estudados. O tratamento destes doentes com Korjunny só deve ser considerado após uma avaliação exaustiva do benefício/risco (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Korjunny em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Korjunny tem de ser administrado apenas sob a forma de perfusão intraperitoneal. Korjunny não pode ser administrado por bólus intraperitoneal ou por qualquer outra via de administração. Para obter informações sobre o sistema de perfusão a utilizar, consulte a secção 6.5.

Korjunny tem de ser administrado como perfusão intraperitoneal de velocidade constante com um tempo de perfusão de, pelo menos, 3 horas. Em estudos clínicos, foram investigados tempos de perfusão de 3 horas e 6 horas. Para a primeira das 4 doses, pode ser considerado um tempo de perfusão de 6 horas, dependendo do estado de saúde do doente.

Precauções a tomar antes da administração do medicamento

Antes da administração de Korjunny, o concentrado para solução para perfusão é diluído numa solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %). A solução para perfusão KORJUNY diluída é administrada por via intraperitoneal como uma perfusão de velocidade constante utilizando um sistema de bomba adequado.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na a secção 6.1. Hipersensibilidade às proteínas de murina (rato e/ou ratinho).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Korjunny não pode ser administrado em bólus ou por qualquer via que não seja intraperitonealmente.

Sintomas relacionados com a libertação de citocinas (SLC)

Na medida em que a libertação de citocinas pró-inflamatórias e citotóxicas é iniciada pela ligação do catumaxomab às células imunitárias e tumorais, foram notificados sintomas clínicos relacionados com a libertação de citocinas durante e após a administração de catumaxomab, incluindo acontecimentos de febre, hipotensão, sintomas gastrointestinais, dor de cabeça, mialgia, artralgia, taquicardia, arrepios, sintomas respiratórios, sintomas da pele e fadiga.

Apesar da pré-medicação (ver secções 4.2 e 5.1), os doentes podem apresentar SLC, conforme descrito acima, com uma intensidade até ao grau 4 (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata se ocorrerem sinais ou SLC em qualquer momento. Os SLC devem ser tratados tal como clinicamente indicado e de acordo com o atual padrão de cuidados.

Síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS)

Foi notificada incidência isolada de SRIS (com febre concomitante, aumento da frequência cardíaca e da frequência respiratória e contagem anormal de leucócitos) durante e após o tratamento com catumaxomab. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata se ocorrerem sinais ou sintomas de SRIS em qualquer momento. A SRIS deve ser tratada tal como clinicamente indicado e de acordo com o atual padrão de cuidados.

Infeções agudas

Na presença de fatores que interferem com o sistema imunitário, em especial infeções agudas, a administração de catumaxomab não é recomendada. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção, antes e depois da administração de Korjunny e tratados adequadamente.

Condições que afetam o estado hemodinâmico dos doentes

A gestão médica adequada da drenagem de ascite é um pré-requisito para o tratamento de Korjony, a fim de assegurar funções circulatórias e renais estáveis. Isto deve incluir, pelo menos, a drenagem da ascite até à interrupção do fluxo espontâneo ou do alívio dos sintomas.

O volume sanguíneo, a proteína sanguínea, a tensão arterial, a pulsação e a função renal devem ser avaliados antes de cada perfusão de Korjony. Condições como hipovolemia, hipoproteïnemia, hipotensão, descompensação circulatória e insuficiência renal aguda devem ser resolvidas antes de cada perfusão de Korjony.

Função hepática

Não é necessário ajustamento da dose para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Em estudos clínicos, observaram-se elevações transitórias dos parâmetros do fígado após as perfusões de catumaxomab, que melhoraram subsequentemente na maioria dos doentes pouco após a conclusão da última perfusão de catumaxomab. Em casos raros, podem ocorrer lesões hepáticas induzidas pelo fármaco (LHIF) catumaxomab ou hepatite, o que pode conduzir a insuficiência hepática, incluindo desfecho fatal. Os doentes tratados com Korjony devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais de parâmetros hepáticos elevados clinicamente significativos.

Os doentes com insuficiência hepática grave e/ou com mais de 70 % do volume hepático envolvido por doença metastática e/ou trombose/obstrução da veia do portal não foram investigados. O tratamento destes doentes com catumaxomab só deve ser considerado após uma avaliação completa da relação benefício-risco (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

O catumaxomab não é eliminado através da via renal. Os doentes com insuficiência renal moderada a grave não foram investigados. O tratamento destes doentes com Korjony só deve ser considerado após uma avaliação completa da relação benefício/risco (ver secção 5.2).

Dores abdominais

Foram frequentemente notificadas dores abdominais como uma reação adversa. Este efeito transitório é considerado parcialmente uma consequência da via de administração intraperitoneal.

Acompanhamento

Recomenda-se um acompanhamento adequado do doente após o final da perfusão de Korjony, com supervisão médica rigorosa durante, pelo menos, 24 horas após a primeira perfusão de Korjony e durante, pelo menos, 6 horas após as perfusões subsequentes.

Estado de desempenho e índice de massa corporal (IMC)

No estudo central IP-REM-AC-01, não foram investigados doentes com uma pontuação de desempenho Karnofsky de < 60 e com um IMC de < 17 ou > 40 kg/m². O tratamento destes doentes com Korjony fica ao critério do médico responsável.

Cartão do doente

O médico prescritor tem de discutir com o doente os riscos da terapêutica de Korjony. O doente deve receber o cartão do doente e ser instruído a trazê-lo sempre consigo. O cartão do doente descreve os sinais comuns de SLC e SRIS e fornece instruções sobre quando um doente deve procurar assistência médica.

Excipiente

Este medicamento contém 21,6 microgramas de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia de Korjunny 10 microgramas e 108 microgramas de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia de Korjunny 50 microgramas. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio». A quantidade de sódio administrada por perfusão é superior à contida no medicamento devido à diluição do concentrado com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %). São administrados mais 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) antes de cada administração de Korjunny e 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) em paralelo com cada administração de Korjunny. Ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Korjunny não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de catumaxomab em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Korjunny não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o catumaxomab/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Korjunny tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do catumaxomab na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Korjunny sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes que apresentem sintomas relacionados com a perfusão devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram pirexia (62 %), dor abdominal (42 %), náuseas (41 %) e vômitos (38 %). As reações adversas mais graves são síndrome de resposta inflamatória sistémica e insuficiência hepática.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas derivam de uma análise de segurança integrada de 11 estudos, incluindo 4 estudos em doentes com ascite maligna e 7 estudos em doentes com vários outros câncros. Isto inclui dados do período de estudo principal aleatorizado e controlado do estudo essencial IP-REM-AC-01. Dos 517 doentes incluídos na análise, 293 doentes receberam catumaxmab intraperitonealmente como perfusão de 6 horas e 224 doentes receberam catumaxmab intraperitonealmente como perfusão de 3 horas.

No quadro 2, as reações adversas são indicadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. As classes de frequência são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 2 Reações adversas notificadas dos doentes a receber o tratamento com catumaxomab

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção
	Pouco frequentes	Candidíase oral, infeção cutânea, eritema induratum*, herpes simplex*, infeção localizada*, pneumonia*, infeção do trato urinário*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, leucocitose, linfopenia
	Pouco frequentes	Coagulopatia*, leucopenia*, neutropenia*, trombocitopenia*, trombocitemia
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas * *
	Frequentes	Síndrome de resposta inflamatória sistémica, Hipersensibilidade *
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite, desidratação, hipocaliemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hiperglicemia*, hipocalcemia*, hipoproteinemia*
	Pouco frequentes	Retenção de líquidos*, hipoglicemia, polidipsia, hipomagnesemia*
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade*
	Pouco frequentes	Agitação, depressão *
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Síncope, tremor, parestesia, convulsão*, letargia, neuropatia sensorial periférica*, polineuropatia*, disgeusia*
Afeções oculares	Pouco frequentes	Visão turva*
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigens*
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia
	Pouco	Taquicardia sinusal, Palpitações *, Arritmia *, Insuficiência

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
	frequentes	cardíaca *
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, hipotensão, rubor, afrontamentos *
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia *, hipoxia, efusão pleural *
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda*, broncospasmo*, tosse*, soluços*, infiltração pulmonar*, dor faringolaríngea, dificuldade respiratória*, insuficiência respiratória*, taquipneia*, pieira*
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia
	Frequentes	Desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal superior, doença de refluxo gastroesofágico, subileus, flatulência *
	Pouco frequentes	Cólicas abdominais, boca seca, íleo paralítico, esvaziamento gástrico prejudicado, rigidez abdominal*, ascite*, refluxo duodenogástrico*, perturbação gástrica*, hipomotilidade gastrointestinal*, azia*, peritonite*, esforço para vomitar*, obstrução intestinal pequena*, desconforto no estômago*, dor abdominal inferior, hematemese*, estomatite*
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hiperbilirrubinemia, colangite*
	Pouco frequentes	Hepatite citolítica***, insuficiência hepática****, colestase*, função hepática anormal*, hepatite tóxica*, icterícia*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Dermatite alérgica, erupção cutânea, eritema, hiperidrose, prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, urticária, eritema palmar *, erupção cutânea pruriginosa *, reação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor nas costas, mialgia, artralgia *
	Pouco frequentes	Dor óssea, dor nos flancos*, dor musculoesquelética *, dor nas extremidades *
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Hematuria, proteinúria*
	Pouco frequentes	Disúria*, leucocitúria, oligúria*, insuficiência renal*, insuficiência renal aguda*, dor renal*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Dor pélvica
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Muito frequentes	Pirexia, arrepios, fadiga, dor
	Frequentes	Astenia *, inflamação, edema, dor torácica, doença do tipo gripal *, mal-estar *, edema periférico *
	Pouco frequentes	Inflamação do local de aplicação, dor no local de inserção do cateter, saciedade precoce*, extravasamento, sensação de frio*, sensação de calor*, reação no local de injeção*, inflamação das mucosas*, sede, eritema no local de cateter*, deterioração geral

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
		da saúde física*
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da proteína C-reativa
	Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartate aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da temperatura corporal, aumento da gama-glutamyltransferase, diminuição da hemoglobina, aumento da contagem de neutrófilos, diminuição do total de proteínas, perda de peso, aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da creatinina no sangue*, o diminuição do potássio no sangue *, aumento da enzima hepática*, a aumento da procalcitonina*, aumento da ureia no sangue, aumento da amilase no sangue*, aumento da fosfocinase creatinina no sangue*, aumento da contagem de plaquetas *
	Pouco frequentes	Aumento da bilirrubina conjugada, diminuição da temperatura corporal, diminuição da saturação de oxigênio, aumento das transaminases, aumento do fibrinogênio sanguíneo*, diminuição do ferro no sangue*, aumento da lactato desidrogenase no sangue*, aumento da tensão arterial*, células na urina*, enzimas hepáticas elevadas, diminuição do hematócrito, aumento da lipase*, teste da função hepática anormal*, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos*, presença de urobilina na urina, presença de glóbulos brancos na urina*, prolongamento da tromboplastina ativada*, diminuição do cloreto no sangue*, diminuição do sódio no sangue*, aumento do ácido úrico no sangue*, aumento do rácio normalizado internacional**
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Complicação anastomótica*, dor relacionada com o procedimento*, deiscência da ferida*

* Os termos de reações adversas assinalados com asterisco são incluídos devido à inclusão de n=7 estudos em indicações que não ascite maligna (por exemplo, em doentes com cancro submetidos a cirurgia curativa e administração intraoperatória de catumaxomab)

** n = 7 acontecimentos de síndrome de libertação de citocinas (SLC) foram notificados especificamente como termos de acontecimentos em 6 de 517 indivíduos cada um dos quais tratados com catumaxomab nos 11 estudos incluídos na análise (categoria de frequência «frequente»). No entanto, a frequência de SLC apresentada no quadro acima baseia-se na análise retrospectiva baseada em algoritmos da SLC que foi utilizada no estudo pivô IP-REM-AC-01, na qual o algoritmo teve em consideração os diagnósticos de SLC, bem como uma combinação de sintomas como febre, hipotensão, sintomas gastrointestinais, dor de cabeça, mialgia, artralgia, taquicardia, arrepios, sintomas respiratórios, sintomas cutâneos e fadiga.

*** n = 3 acontecimentos de hepatite citolítica foram notificados em 3 indivíduos; contudo, 2 acontecimentos foram de intensidade ligeira e um foi de intensidade moderada e todos os 3 acontecimentos foram considerados não graves.

**** n = 5 acontecimentos de insuficiência hepática foram notificados em 3 indivíduos; todos os acontecimentos foram de intensidade moderada e avaliados como não graves. A maioria destes eventos consistiu num aumento dos valores laboratoriais hepáticos/hepatobiliários.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas * *

Síndrome de libertação de citocinas (SLC), identificada com base na ocorrência de sintomas de referência para a SLC (febre, hipotensão, sintomas gastrointestinais, cefaleias, mialgia, artralgia, taquicardia, arrepios, sintomas respiratórios, sintomas cutâneos e fadiga) em estreita relação temporal

(febre e pelo menos 2 reações adversas adicionais numa janela temporal de 4 dias). No momento da realização do estudo pivô, 72 % dos doentes expostos ao catumaxomab (ISS2) sofreram pelo menos um acontecimento adverso contado como sintomas de referência de SLC durante ou no período de 1 dia após uma perfusão de catumaxomab. Uma vez que a análise era altamente inespecífica, os dados do estudo principal foram reanalisados de acordo com um algoritmo baseado nas definições e orientações atuais da SLC. Com base nesta reanálise, 23 % dos doentes tratados com catumaxomab apresentaram SLC no período do estudo principal ou no período de cruzamento do estudo clínico principal de fase II/III.

Na maioria dos casos, a SLC pertencia ao grau 1 ou 2 do CTCAE. Dos 41 episódios suspeitos de SLC, 3 eram de grau 1, 27 eram de grau 2, 10 eram de grau 3 e 1 era de grau 4. Os sintomas de libertação de citocinas podem ser aliviados ou evitados com pré-medicação (ver secções 4.2 e 4.4).

Síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS)

Foram notificados casos de SRIS (com febre concomitante, aumento da frequência cardíaca e da frequência respiratória e contagem anormal de leucócitos) em 2 dos 203 doentes expostos ao catumaxomab no estudo principal (157 no período do estudo principal, 46 após o cruzamento do controlo com o catumaxomab). Em ambos os doentes, a SRIS foi de Grau 4, necessitou de hospitalização/prolongamento da hospitalização e levou à descontinuação do tratamento.

Dores abdominais

Em 38,9 % dos doentes no período principal do estudo principal, a dor abdominal foi notificada como reação adversa, atingindo grau 3 ou superior em 8,9 % dos doentes, mas resolveu-se com tratamento sintomático.

Valores laboratoriais hepáticos

Foram frequentemente observados aumentos transitórios das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], fosfatase alcalina [ALP], gama-glutamyl transferase [GGT]) e bilirrubina total após a administração de catumaxomab. Em geral, as alterações nos parâmetros laboratoriais não foram clinicamente relevantes e, na sua maioria, regressaram aos valores iniciais após o final do tratamento. No estudo clínico principal de fase II/III, 12 doentes (5,6 %) tratados com catumaxomab apresentaram elevações dos valores de ALT $> 3 \times$ limite superior do normal (LSN) em associação com bilirrubina $> 2 \times$ LSN. Em 2 de 12 doentes, os valores continuaram a aumentar após o final da perfusão, ao passo que em 10 de 12 doentes, os valores aumentados foram reversíveis e mostraram uma tendência para melhorar pouco depois da última perfusão de catumaxomab. Só em caso de aumento clinicamente relevante ou persistente devem ser considerados meios de diagnóstico ou terapêutica adicionais.

Duração da perfusão

Estão disponíveis dados sobre a duração de uma perfusão de 3 horas do catumaxomab a partir dos estudos em ascite maligna e de estudos noutras indicações oncológicas, principalmente cancro do ovário e cancro gástrico. O perfil de segurança do catumaxomab utilizando um tempo de perfusão de 3 horas em comparação com um tempo de perfusão de 6 horas é, em geral, comparável no que diz respeito à natureza, frequência e gravidade das reações adversas. Observou-se um aumento da frequência de algumas reações adversas em relação à administração de 3 horas, incluindo arrepios e hipotensão (graus 1 ou 2), diarreia (todos os graus) fadiga (grau 1 ou 2), anemia (todos os graus) e efusão pleural (graus 1 ou 2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram investigadas doses mais elevadas planejadas de catumaxomab em estudos de escalonamento de dose, até ciclos de tratamento único de catumaxomab 10-20-50-200-200 microgramas. Globalmente, os efeitos observados com doses de catumaxomab mais elevadas do que a dose proposta estavam em linha com reações adversas conhecidas associadas à administração de catumaxomab e ao seu mecanismo de ação. Os valores laboratoriais, nomeadamente as alterações nos parâmetros do fígado, mostraram aumentos transitórios dependentes da dose e mostraram tendência para se acumularem.

Tratamento

Não está disponível nenhum antídoto para o catumaxomab. Em caso de sobredosagem, deve ser iniciado um tratamento sintomático, ao critério do médico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros anticorpos monoclonais e conjugados de anticorpo medicamentoso, código ATC: L01FX03

Mecanismo de ação

O catumaxomab é um anticorpo monoclonal híbrido trifuncional rato-ratinho que é especificamente dirigido contra a molécula de aderência celular epitelial (EpCAM) e o antígeno do CD3.

O antígeno do EpCAM é expresso na maioria dos cânceres, especialmente carcinomas. O CD3 é expresso nas células T maduras como um componente do receptor das células T. Um terceiro local de ligação funcional na região Fc do catumaxomab permite a interação com células imunitárias acessórias através de receptores Fc-gama. Devido às propriedades de ligação do catumaxomab, as células tumorais, as células T e as células imunitárias acessórias estão muito próximas. Assim, é induzida uma imunorreação concertada contra as células tumorais, que inclui diferentes mecanismos de ação, como a ativação das células T, a morte mediada pelas células T através do sistema de granzima/perforina, a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC), a citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e a fagocitose. Isto resulta na destruição das células tumorais na cavidade peritoneal, eliminando assim uma das principais causas de ascite maligna.

Efeitos farmacodinâmicos

A atividade antitumoral do catumaxomab foi demonstrada *in vitro* e *in vivo*. Observou-se a morte eficaz das células tumorais mediada pelo catumaxomab *in vitro* para as células-alvo com expressão baixa e elevada do antígeno de EpCAM, independentemente do tipo de tumor primário. A atividade antitumoral *in vivo* do catumaxomab foi confirmada num modelo de ratinho imunologicamente comprometido de carcinoma ovariano, em que o desenvolvimento tumoral foi retardado por um tratamento intraperitoneal com catumaxomab e células mononucleares do sangue humano periférico.

Eficácia clínica

A eficácia do catumaxomab foi avaliada num estudo clínico de fase II/III. Não foram incluídos neste estudo clínico doentes de origem não caucasiana.

IP-REM-AC-01

Um estudo clínico pivô, de dois braços, aleatorizado, aberto, de fase II/III em 258 doentes com ascite maligna sintomática devido a carcinomas EpCAM-positivos, dos quais 170 foram

aleatorizados para tratamento com catumaxomab. A presença de células EpCAM-positivas no fluido da ascite foi determinada através de um ensaio de imunohistoquímica (IHC). Os doentes eram elegíveis para inscrição se o líquido de ascite contivesse ≥ 400 células EpCAM-positivas/ 10^6 analisadas células de ascite. Este estudo comparou paracentese com catumaxomab *versus* paracentese isolada (controlo).

O catumaxomab foi aplicado em doentes nos quais a terapêutica-padrão não estava disponível ou já não era viável e que apresentavam um estado de desempenho de Karnofsky de, pelo menos, 60. O catumaxomab foi administrado na forma de quatro perfusões intraperitoneais com doses aumentadas de 10, 20, 50 e 150 microgramas nos dias 0, 3, 7 e 10, respetivamente. Nos dias de perfusão (dias 0, 3, 7 e 10), os doentes permaneceram hospitalizados durante pelo menos 24 horas (ver secção 4.2).

Entre os doentes aleatorizados ($n = 258$), 79 % dos doentes eram do sexo feminino (100 % no estrato do cancro do ovário, 59 % no estrato de cancro não ovárico). A média de idades foi de 58,5 anos no estrato de cancro do ovário e de 58,8 anos no estrato de cancro não ovárico. Os caucasianos representaram 99 % do total dos doentes. Os tipos de cancro mais frequentes no estrato de cancro não ovariano foram cancro gástrico (51 %), seguido de cancro da mama (10 %); outros tipos de cancro (cólon, pâncreas, pulmão, endométrio, outros) estiveram presentes individualmente em <10 % das doentes no estrato de cancro não ovariano.

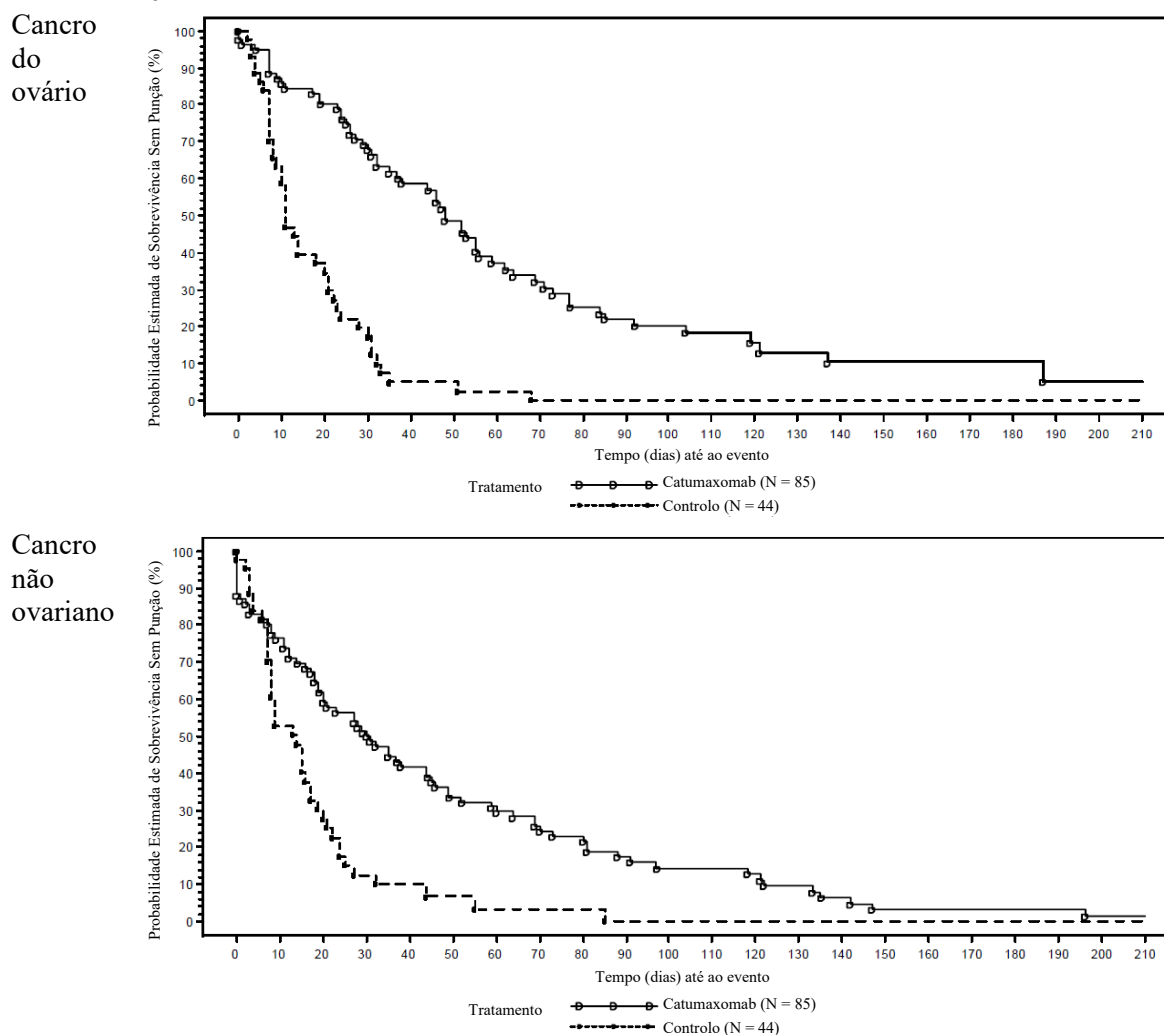
Neste estudo, o parâmetro de avaliação final primário de eficácia foi a sobrevivência sem punção no período do estudo principal aleatorizado e controlado, que foi um parâmetro de avaliação final composto definido como o tempo até à primeira necessidade de punção terapêutica com ascite ou morte, consoante o que ocorreu primeiro. Os resultados para a sobrevivência sem punção são apresentados no Quadro 3. São fornecidas na Figura 1 estimativas de Kaplan Meier para a sobrevivência sem punção.

Quadro 3 Resultados de eficácia (sobrevivência sem punção) do estudo IP-REM-AC-01

	Cancro do ovário		Cancro não ovariano	
	Catumaxomab	Controlo	Catumaxomab	Controlo
Doentes, n	85	44	85	44
Doentes com evento, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dias], mediana	48	11	30	14
IC 95 %	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
Valor p (teste de classificação logarítmica)	$< 0,0001$		$< 0,0001$	
Taxa de risco (IC 95 %)	Não calculado		Não calculado	

Os doentes que completaram o estudo no final do estudo programado sem punção terapêutica foram censurados na data do final do estudo programado. Os doentes que interromperam o estudo após a aleatorização, mas antes do parâmetro de avaliação final da punção ou da morte, foram censurados na data da descontinuação prematura. HR: Taxa de risco, PuFS: sobrevivência sem punção

Figura 1 Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevivência sem punção no estudo IP-REM-AC-01



Em comparação com a paracentese em monoterapia (controlo), o tratamento com paracentese e catumaxomab em doentes com ascite maligna devido a carcinomas EpCAM-positivos prolongou a sobrevivência sem punção de 11 a 48 dias em doentes com cancro do ovário e de 14 a 30 dias em doentes com cancro não ovariano.

Após a conclusão do período do estudo principal, os doentes foram novamente observados até ao final do seu tempo de vida para avaliar a sobrevivência global. Os doentes que receberam paracentese (controlo) podiam ser cruzados para paracentese e catumaxomab após a conclusão do período do estudo principal; no entanto, estes doentes foram contabilizados como doentes de controlo apesar do cruzamento. Não se verificou um agravamento da sobrevivência global dos doentes que receberam paracentese e catumaxomab em relação aos doentes que receberam paracentese (Quadro 4).

Quadro 4 Sobrevivência global do estudo IP- REM- AC- 01

	Paracentese + catumaxomab (N=170)	Paracentese (controlo)¹ (N = 88)
Taxa de risco (HR)	0,798	
IC de 95 % para RH	[0,606; 1,051]	
6 meses taxa de sobrevivência	27,5 %	17,1 %
Taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano	11,4 %	2,6 %
Sobrevivência global mediana (dias)	72	71

¹ Os doentes cruzados foram contabilizados como doentes de controlo apesar da do cruzamento para a

paracentese e o tratamento com catumaxomab, o que corresponde a 45 de 88 doentes (51 %) no braço de controlo.

Imunogenicidade

A indução de anticorpos anti-catumaxomab é um efeito intrínseco dos anticorpos monoclonais murinos. Os dados relativos ao catumaxomab derivados do estudo principal mostram que <10 % dos doentes eram anticorpos anti-catumaxomab positivos antes da 4.^a perfusão.

Os anticorpos anti-catumaxomab estiveram presentes em 95 % dos doentes um mês após a última perfusão de catumaxomab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Korjony em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da ascite maligna (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do catumaxomab durante e após quatro perfusões intraperitoneais de 10, 20, 50 e 150 microgramas de catumaxomab como perfusão de 6 horas foi investigada num estudo específico em 13 doentes com ascite maligna sintomática devido a carcinomas positivos de EpCAM.

O catumaxomab foi detetável no fluido da ascite e no plasma. As concentrações aumentaram com o número de perfusões e as doses aplicadas na maioria dos doentes. Os níveis plasmáticos tenderam a diminuir após alcançar um máximo após cada dose.

Absorção

O catumaxomab é administrado por via intraperitoneal e, por conseguinte, está imediatamente disponível no local alvo das células malignas na cavidade peritoneal.

Distribuição

Em caso de perfusão intraperitoneal, o catumaxomab distribui-se em fluido de ascite como local de ação. A média e a mediana C_{max} do fluido de ascite foram de 7122 e 3270 pg/ml, respetivamente.

Após a administração intraperitoneal e a ligação às células-alvo na cavidade peritoneal, o catumaxomab residual atinge circulação sistémica na forma intacta. A C_{max} plasmática média geométrica foi de 0,5 ng/ml (intervalo de 0 a 2,3) e a AUC plasmática média geométrica foi de 1,7 dia* ng/ml (intervalo < LIQ (limite inferior de quantificação) a 13,5).

A variabilidade entre os indivíduos em ascites e os níveis de catumaxomab plasmático foi elevada, devido à variação do volume de ascites e da carga maligna das células na cavidade peritoneal.

Metabolismo e eliminação

O metabolismo e a eliminação do catumaxomab é semelhante ao IgG endógeno, ou seja, principalmente através de catabolismo proteolítico em todo o organismo; não depende principalmente da eliminação através dos rins e do fígado.

Para o catumaxomab sistémico, ou seja, catumaxomab residual (não ligado ao alvo) que atingiu a circulação a partir da cavidade peritoneal, a semivida de eliminação do plasma terminal aparente média geométrica ($t_{1/2}$) foi de 2,5 dias (intervalo de 0,7 a 17,5).

Populações especiais

Não foram realizados estudos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de catumaxomab em modelos animais não resultou em quaisquer sinais de toxicidade aguda anormal ou relacionada com o medicamento nem sinais de intolerância local no local da

injeção/perfusão. No entanto, estas conclusões têm um valor limitado devido à elevada especificidade por espécie do catumaxomab.

Não foram realizados estudos de toxicidade por dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio (E331)
Ácido cítrico monoidratado (E330)
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a diluição

A solução para perfusão preparada é física e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C a 8 °C e durante 24 horas a uma temperatura não superior a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2–8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro tipo I, siliconizado) com rolha de êmbolo (borracha de bromobutilo) e sistema de fecho de luer (polipropileno siliconizado e policarbonato), com tampa de extremidade (borracha de bromobutilo). É fornecida uma cânula.

Korjuny 10 microgramas concentrado para solução para perfusão

A seringa pré-cheia contém 0,1 ml de concentrado para solução e é acondicionada numa embalagem de cartão com um código de cor azul.
Apresentação: 3 seringas pré- cheias e 5 cânulas

Korjuny 50 microgramas concentrado para solução para perfusão

A seringa pré-cheia contém 0,5 ml de concentrado para solução e é acondicionada numa embalagem

de cartão com um código de cor vermelha.
Apresentação: 4 seringas pré- cheias e 5 cânulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma utilização única.

Materiais e equipamentos necessários para a diluição e administração de Korjunny:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %)
- Seringas de polipropileno de 50 ml
- tampa para seringas de polipropileno de 50 ml
- tubos de perfusão de polietileno com um diâmetro interno de 1 mm e um comprimento de 150 cm
- válvulas de perfusão de policarbonato/ligações Y
- cateteres revestidos de poliuretano e silício
- bomba de perfusão de precisão

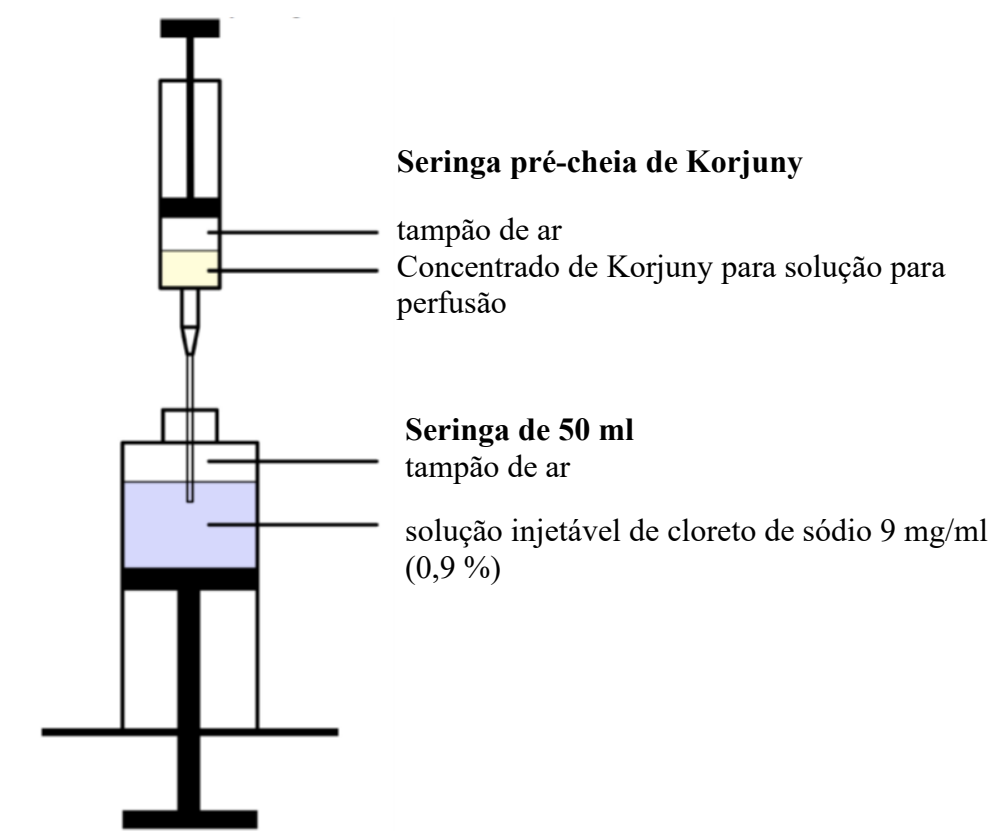
Diluição antes da administração

Korjunny deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica adequada. A superfície exterior da seringa pré-cheia não é estéril.

- O volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) indicado no Quadro 5 é extraído com uma seringa de 50 ml.
- Está incluído um tampão de ar adicional de, pelo menos, 3 ml na seringa de 50 ml.
- A(s) seringa(s) pré-cheia de Korjunny da dosagem necessária indicada(s) no Quadro 5 abaixo é(são) inspecionada(s) visualmente para deteção de quaisquer partículas estranhas ou descoloração.
- Com a extremidade da seringa pré-cheia apontada para cima, a tampa protetora da ponta é suavemente removida. **Não** rode ou gire a tampa.
- A cânula em anexo é fixada à seringa pré-cheia e a proteção da cânula é removida. Deve ser utilizada uma nova cânula para cada seringa.
- A cânula é inserida através da abertura da seringa de 50 ml, de modo a que a cânula seja imersa na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (figura 2).
Não administre a seringa pré-cheia de Korjunny diretamente a um doente.
- Todo o conteúdo da seringa pré-cheia é injetado na solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para injetáveis.
- A haste do êmbolo **não pode** ser puxada novamente para lavar a seringa pré-cheia, para evitar a contaminação e assegurar que o volume correto é ejetado.
- Com base no Quadro 5, os passos anteriores são repetidos para injetar o número necessário de seringas pré-cheias na seringa de 50 ml.
- A seringa de 50 ml é fechada com uma tampa e agitada suavemente para misturar a solução.
- Após a remoção da tampa, as eventuais bolhas de ar são eliminadas a partir da seringa de 50 ml.
- O autocolante vermelho destacável, que é fornecido no interior da tampa da embalagem de cartão, com o texto «Korjunny diluído. Apenas para uso intraperitoneal.» tem de ser colado à seringa de 50 ml. Trata-se de uma medida de precaução para garantir que Korjunny é administrado exclusivamente por via intraperitoneal.
- A seringa de 50 ml é inserida na bomba de perfusão.

Quadro 5 Número de seringas pré-cheias e volumes necessários para a preparação da solução de Korjunny para perfusão intraperitoneal

Perfusão / Dose	Número de seringas pré-cheias de 10 microgramas	Número de seringas pré-cheias de 50 microgramas	Volume total do concentrado de Korjunny para solução para perfusão	solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %)	Volume final para administração
1. ^a perfusão / 10 microgramas	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. ^a perfusão / 20 microgramas	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. ^a perfusão / 50 microgramas	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. ^a perfusão / 150 microgramas	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Modo de administração

O cateter para a administração intraperitoneal é colocado sob orientação ultrassônica por um médico com experiência em administração intraperitoneal. O cateter é utilizado para a drenagem de ascite e a administração de solução para perfusão diluída de Korjunny e de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável. Recomenda-se que o cateter permaneça na cavidade abdominal durante todo o período de tratamento. Pode ser removido com base no parecer do médico assistente no dia seguinte à última perfusão.

Antes de cada administração de Korjunny, o fluido da ascite tem de ser drenado até à cessação do fluxo espontâneo ou ao alívio dos sintomas (ver secção 4.4). Subsequentemente, antes de cada administração de Korjunny, injetam-se 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para suportar a distribuição do anticorpo na cavidade abdominal.

A solução para perfusão de Korjunny diluída é administrada intraperitonealmente durante um tempo de perfusão de, pelo menos, 3 horas através de um sistema de bomba de perfusão constante, como se segue:

- O equipamento de tubagem de perfusão ligado da bomba de perfusão é pré-preenchido com a solução para perfusão diluída de Korjunny.
- A tubagem de perfusão está ligada à ligação Y.
- Paralelamente a cada administração de Korjunny, é perfundida uma solução injetável de 250 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) através de uma válvula de perfusão/conexão em Y na sonda de perfusão do cateter.
- A velocidade da bomba é ajustada de acordo com o volume a administrar e o tempo de perfusão programado de, pelo menos, 3 horas.
- Quando a seringa de 50 ml que contém a solução de Korjunny diluída estiver vazia, esta é substituída por uma seringa de 50 ml contendo 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfundir até ao fim do tempo de perfusão programado para limpar o volume morto da sonda de perfusão (aproximadamente 2 ml) sob condições inalteradas. A restante solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) pode ser eliminada.
- O cateter é mantido fechado até à próxima perfusão.
- No dia a seguir à última perfusão é executada uma drenagem da ascite até parar o fluxo espontâneo. Subsequentemente, o cateter pode ser removido.

Eliminação

Nenhum requisito especial.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de fevereiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Wuerttemberg

Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatório periódico de segurança**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medida adicional de minimização do risco**

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Korjuny é comercializado, todos os doentes/prestadores de cuidados que se prevê que utilizem catumaxomab tenham acesso/recebam o cartão de doente, o qual informará e explicará aos doentes os riscos da síndrome de libertação de citocinas (SLC) e da síndrome de resposta inflamatória sistémica (ISRS). O Cartão do Doente também inclui uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde que tratam o doente de que o doente está a receber catumaxomab.

O **Cartão do Doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Uma descrição dos principais sinais e sintomas da síndrome de libertação de citocinas/síndrome de resposta inflamatória sistémica.
- Uma descrição de quando procurar atenção urgente do prestador de cuidados de saúde ou procurar ajuda de emergência, caso se apresentem sinais e sintomas de síndrome de libertação de citocinas/síndrome de resposta inflamatória sistémica.
- Os dados de contacto do médico prescritor.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Korjuny 10 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 10 microgramas de catumaxomab em solução de 0,1 ml, o que corresponde a 0,1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico mono- hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para
perfusão

3 seringas pré- cheias

5 cânulas esterilizadas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uso intraperitoneal, após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10 CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1826/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré- cheia (vidro)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Korjunny 10 microgramas concentrado estéril
catumaxomab
Apenas para uso intraperitoneal, após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Korjuny 50 microgramas concentrado para solução para perfusão
catumaxomab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 50 microgramas de catumaxomab em solução de 0,1 ml, o que corresponde a 0,1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, ácido cítrico mono- hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
4 seringas pré- cheias
5 cânulas esterilizadas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uso intraperitoneal, após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10 CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
EU/1/24/1826/002

EU/1/24/1826/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré- cheia (vidro)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Korjuny 50 microgramas concentrado estéril
catumaxomab
Apenas para uso intraperitoneal, após diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

**TEXTO DE ADVERTÊNCIA PARA AUTOCOLANTE PEELÁVEL A FIXAR A SERINGA
DE 50 ML CONTENDO A SOLUÇÃO DE KORJUNY DILUÍDA PARA PERFUSÃO**

(Parte da embalagem exterior)

Korjuny diluído.

Apenas para uso intraperitoneal.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Korjunny 10 microgramas concentrado para solução para perfusão Korjunny 50 microgramas concentrado para solução para perfusão catumaxomab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Korjunny e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Korjunny
3. Como utilizar Korjunny
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Korjunny
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que é Korjunny e para que é utilizado

Korjunny contém a substância ativa catumaxomab. O catumaxomab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína que se liga a um alvo na superfície das células cancerígenas. Este alvo é denominado molécula de aderência celular epitelial (EpCAM) e encontra-se na superfície de diferentes tipos de células cancerosas. Está também presente nas células cancerosas no líquido da ascite. A ascite maligna é a acumulação de fluidos contendo células cancerosas no abdómen dos doentes oncológicos.

O catumaxomab ataca células do sistema imunitário (parte das defesas naturais do organismo) para destruir as células cancerosas.

Korjunny é utilizado no tratamento da ascite maligna em adultos, quando o tratamento padrão do cancro já não é viável.

O que precisa de saber antes de receber Korjunny

Não utilize Korjunny se tiver

- alergia ao catumaxomab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- alergia a proteínas de rato e/ou de ratinho;

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Korjunny ou durante o tratamento se tiver:

- sinais de uma doença conhecida como síndrome de libertação de citocinas. Trata-se de uma reação imunitária grave com sintomas como febre, tensão arterial baixa, arrepios, dificuldade em respirar, fadiga, dor de cabeça, batimento cardíaco rápido e aumento do nível de enzimas

hepáticas no sangue. Tenha em conta as instruções fornecidas no seu cartão de doente, por exemplo quando deve procurar assistência médica. Antes de cada perfusão de Korjuny, pode receber medicamentos que ajudem a reduzir os possíveis efeitos secundários da síndrome de libertação de citocinas.

- sinais da chamada síndrome de resposta inflamatória sistémica. Os sinais possíveis são febre, aumento do batimento cardíaco, respiração mais rápida e contagem anormal de glóbulos brancos. Contacte imediatamente o seu médico se tiver algum destes sinais e tenha em atenção as instruções fornecidas no seu cartão de doente.
- uma infeção ou sinais de uma infeção, tais como sensação de calor, febre, arrepios ou tremores, dor de garganta ou úlceras na boca. A infeção será tratada antes de lhe ser administrado Korjuny.
- baixo volume sanguíneo com sintomas como mãos e pés frios, sensação de atordoamento, dificuldade em urinar, aumento da frequência cardíaca ou fraqueza
- sintomas de níveis baixos de proteínas no sangue, tais como fraqueza, falta de ar ou retenção de líquidos;
- tensão arterial baixa com sintomas como sensação de tonturas, desmaio ou fraqueza
- problemas hepáticos, incluindo um coágulo de sangue ou obstrução na veia porta (um vaso sanguíneo que transporta sangue para o fígado a partir dos intestinos, baço, pâncreas e vesícula biliar)
- problemas renais

Testes e avaliações

- Antes de lhe ser administrado Korjuny, o seu médico irá verificar as condições que podem afetar o seu fluxo sanguíneo. Isto incluirá análises do seu volume sanguíneo, nível de proteínas sanguíneas, tensão arterial, pulso e função renal.
- Pode sentir reações relacionadas com a perfusão durante ou após a perfusão de Korjuny. Estes efeitos podem, por vezes, ser graves com sintomas como febre, tensão arterial baixa, arrepios, dores de cabeça, náuseas, vômitos, dores musculares e nas articulações, batimento cardíaco muito rápido e falta de ar. Recomenda-se que o seu médico o mantenha sob observação durante pelo menos 24 horas após a primeira perfusão e pelo menos 6 horas após cada perfusão subsequente.
- O seu médico também poderá realizar análises para verificar a sua função hepática durante o tratamento com Korjuny.

Crianças e adolescentes

Korjuny não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Korjuny

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Korjuny não é recomendado durante a gravidez, a amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Desconhecem-se os efeitos de Korjuny sobre o feto em desenvolvimento e não se pode excluir o risco para um recém-nascido/lactente.

Se puder engravidar, deve utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Korjuny. Informe imediatamente o seu médico se ficar grávida durante o tratamento com este medicamento.

Desconhece-se se o catumaxomab passa para o leite materno. Pode existir um risco para os recém-nascidos/lactentes alimentados com leite materno. Consulte o seu médico se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas se tiver efeitos indesejáveis, tais como tonturas ou efeitos secundários relacionados com a perfusão, durante ou após a administração.

Korjunny contém polissorbato 80 e sódio

Este medicamento contém 21,6 microgramas de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia de Korjunny 10 microgramas e 108 microgramas de polissorbato 80 em cada seringa pré-cheia de Korjunny 50 microgramas. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio». A quantidade de sódio administrada por perfusão é superior à contida no medicamento devido à diluição do concentrado com solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %). São administrados mais 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) antes de cada administração de Korjunny e 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) em paralelo com cada administração de Korjunny.

Como utilizar Korjunny

Ser-lhe-á administrado Korjunny sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro.

Antes de iniciar e durante o tratamento, ser-lhe-ão administrados medicamentos para reduzir a febre, a dor ou a inflamação causada por Korjunny.

Korjunny é administrado por perfusão na cavidade abdominal durante um período de pelo menos 3 e um máximo de 6 horas.

Ser-lhe-ão administradas 4 perfusões que seguem um calendário de dose crescente: 10, 20, 50 e 150 microgramas. As perfusões são separadas por, pelo menos, 2 dias consecutivos sem perfusões. Por exemplo, irá receber uma perfusão nos dias 0, 3, 7 e 10. No entanto, o seu médico pode decidir prorrogar o tempo entre as perfusões a fim de reduzir o risco de efeitos secundários. O período global de tratamento não deve exceder um total de 21 dias.

É colocado um cateter na sua cavidade abdominal durante todo o período de tratamento, até ao dia seguinte à última perfusão.

Após a primeira perfusão de Korjunny, o seu médico irá observá-lo durante pelo menos 24 horas para reações relacionadas com a perfusão e pelo menos 6 horas após cada perfusão subsequente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes **efeitos indesejáveis graves**:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- **efeitos secundários relacionados com a perfusão**

Durante e após a perfusão com Korjunny, os doentes podem apresentar efeitos secundários relacionados com a perfusão. Estes incluem sintomas como febre, tensão arterial baixa, arrepios, dores de cabeça, náuseas, vômitos, dores musculares e articulares. Pode também causar batimento cardíaco rápido, falta de ar, sintomas cutâneos e fadiga. Estes sintomas ocorrem principalmente no prazo de 24 horas após a perfusão e podem tornar-se potencialmente fatais. Estes efeitos secundários requerem tratamento imediato.

O seu médico poderá considerar reduzir a taxa de perfusão de Korjony ou dar-lhe tratamento adicional para reduzir os sintomas graves.

Podem ocorrer outros efeitos secundários com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- síndrome de resposta inflamatória chamada síndrome de libertação de citocinas – ver secção 2, «Advertências e precauções».
- náuseas, vômitos, diarreia
- Dores abdominais
- febre, arrepios, cansaço, dor
- aumento dos níveis sanguíneos de proteína C-reativa (um marcador de inflamação)

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- infecção
- redução do número de glóbulos vermelhos
- aumento do número de glóbulos brancos, ou de glóbulos brancos específicos denominados neutrófilos
- falta de certos glóbulos brancos denominados linfócitos
- síndrome de resposta inflamatória sistémica – ver secção 2, «Advertências e precauções»
- hipersensibilidade
- apetite diminuído
- desidratação
- baixo nível de sódio, potássio ou cálcio no sangue
- aumento do nível de açúcar no sangue
- diminuir o nível de proteínas no sangue, como a albumina
- ansiedade
- tonturas
- batimento cardíaco acelerado
- tensão arterial baixa ou alta
- rubor, afrontamentos
- desconforto abdominal, flatulência
- azia
- dor abdominal superior
- obstrução parcial do intestino
- aumento do nível sanguíneo de bilirrubina, uma substância de degradação amarela do pigmento sanguíneo
- inflamação do canal biliar
- inflamação alérgica da pele
- erupção na pele, vermelhidão da pele, comichão
- sudção excessiva
- dores nas costas, dores musculares, dores nas articulações
- sangue na urina, excesso de proteínas na urina
- fraqueza
- dor no peito
- inflamação
- inchaço dos tecidos causado por excesso de líquido
- doença tipo gripe
- sensação de mal-estar
- acumulação de líquido nos braços e/ou pernas
- fornecimento insuficiente de oxigénio a todo o organismo ou a uma região do organismo
- dificuldades respiratórias, líquido no tórax
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas, tais como alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase
- aumento da temperatura corporal

- aumento dos níveis sanguíneos de ureia, procalcitonina, amilase, fosfatase da creatinina, o produto da decomposição do tecido muscular denominado creatinina
- diminuição do nível de pigmento dos glóbulos vermelhos
- aumento do número de plaquetas no sangue
- diminuição da proteína total
- diminuição do peso

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- sapinhos
- infecção da pele
- inflamação do tecido adiposo sob a pele com nódulos cutâneos nos vitelos
- infecção por herpes simplex, infecção localizada, infecção do trato urinário
- inflamação dos pulmões;
- redução do número de plaquetas sanguíneas, redução da coagulação sanguínea
- falta de glóbulos brancos, tais como neutrófilos
- baixo nível de açúcar no sangue
- baixo nível de magnésio no sangue
- retenção de líquidos
- inquietude, depressão
- sensações anômalas, como picadas, formiguelo e comichão
- distúrbios sensoriais nas mãos ou nos pés causados por lesões nos nervos
- doença nervosa que afeta muitos nervos nos braços e/ou pernas simultaneamente
- desmaio, letargia
- tremores, ajustes incontroláveis
- alterações do paladar
- visão turva
- sensação de aumento do batimento cardíaco, batimento cardíaco irregular
- fraqueza cardíaca
- bloqueio de uma artéria pulmonar
- dificuldade em respirar, câibras dos músculos brônquicos
- tosse, freambre
- migração de células inflamatórias ou células tumorais no tecido pulmonar, insuficiência pulmonar
- dor na garganta e laringe
- respiração mais rápida, pieira
- câibras anormais
- boca seca
- perda do movimento intestinal
- redução do esvaziamento gástrico
- dor abdominal inferior
- rigidez abdominal
- acumulação de fluido na cavidade abdominal
- refluxo da biliar desde a primeira secção do intestino delgado até ao estômago
- perturbações do estômago
- diminuição do movimento do estômago e do intestino
- inflamação da membrana que reveste a cavidade abdominal e cobre os órgãos abdominais
- arranques
- obstrução do intestino pequeno
- desconforto do estômago
- vômitos com sangue
- inflamação do revestimento interior da boca
- inflamação do fígado com destruição de células, inflamação do fígado induzida por medicamentos;
- insuficiência do fígado

- redução do fluxo biliar
- função do fígado alterada
- amarelecimento da pele ou dos brancos dos olhos causados por problemas hepáticos
- suores noturnos
- vermelhidão da palma da mão, urticária e outras reações cutâneas
- dores ósseas, dores nos flancos
- dor que afeta os músculos e o esqueleto, dor nos braços e nas pernas
- urinação dolorosa e difícil, diminuição da produção de urina
- aumento do número de glóbulos brancos na urina
- insuficiência renal, dor renal
- inflamação no local de aplicação
- dor no local do cateter, fuga de um fluido
- sensação de fastio depois de ingerir muito pouca comida
- sensação de frio ou de calor
- reação no local da injeção
- inflamação do revestimento que segrega as mucosas
- sede
- vermelhidão da pele no local do cateter
- deterioração geral da saúde
- dor pélvica
- resultados anormais nas análises da função hepática, aumento das enzimas hepáticas
- aumento do nível das enzimas hepáticas transaminases
- diminuição da saturação de oxigênio no sangue
- aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina conjugada, ácido úrico, fibrinogênio, lactato desidrogenase, lipase
- diminuição dos níveis sanguíneos de ferro, cloreto
- diminuição da temperatura corporal
- diminuição da percentagem de células sanguíneas no volume sanguíneo
- urobina em urina
- células na urina, incluindo glóbulos brancos
- tempo de tromboplastina ativado prolongado – um teste para controlar a coagulação do sangue
- aumento do rácio internacional normalizado, que demonstra que o sangue está a coagular demasiado lentamente
- problemas durante a administração: dor, divergência dos bordos adjacentes da ferida, complicação anastomótica (por exemplo, hemorragia ou fuga nas ligações entre vasos ou órgãos ocos)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no **Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Como armazenar Korjuny

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Korjunny

- A substância ativa é o catumaxomab.
Uma seringa pré-cheia de Korjunny 10 microgramas contém 10 microgramas de catumaxomab em 0,1 ml de concentrado, o que corresponde a 0,1 mg/ml.
Uma seringa pré-cheia de Korjunny 50 microgramas contém 50 microgramas de catumaxomab em 0,1 ml de concentrado, o que corresponde a 0,1 mg/ml.
- Os outros componentes são citrato de sódio (E331), ácido cítrico mono- hidratado (E330), polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis. Ver secção 2, «Korjunny contém polissorbato 80 e sódio».

Qual o aspeto de Korjunny e conteúdo da embalagem

Korjunny é um concentrado transparente e incolor para solução para perfusão (concentrado estéril) em seringas de vidro pré-cheias com tampas de ponta.

Os tamanhos das embalagens são a seguir indicados:

- Korjunny 10 microgramas: 3 seringas pré-cheias e 5 cânulas numa embalagem com um código de cor azul
- Korjunny 50 microgramas: 4 seringas pré-cheias e 5 cânulas numa embalagem com um código de cor vermelha

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Materiais e equipamentos necessários para a diluição e administração de Korjunny:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %)
- Seringas de polipropileno de 50 ml
- tampa para seringas de polipropileno de 50 ml
- tubos de perfusão de polietileno com um diâmetro interno de 1 mm e um comprimento de 150 cm
- válvulas de perfusão de policarbonato/ligações Y

- cateteres revestidos de poliuretano e silício
- bomba de perfusão de precisão

Diluição antes da administração

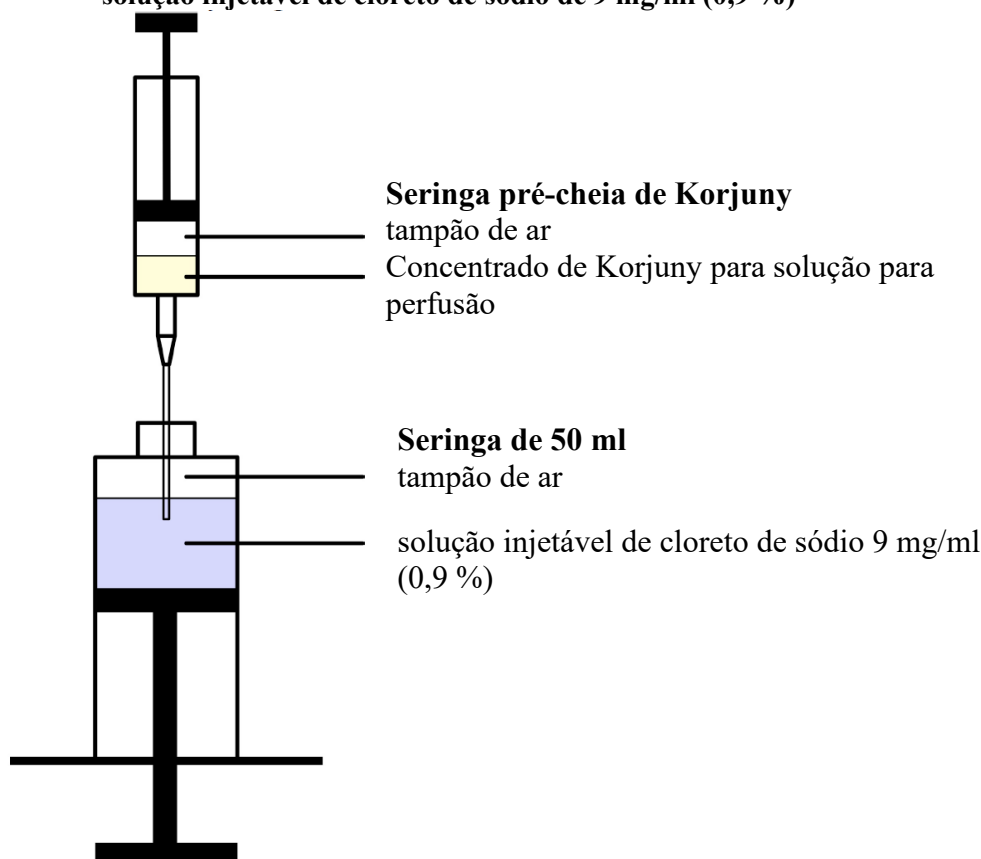
Korjunny deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica assética adequada. A superfície exterior da seringa pré-cheia não é estéril.

- O volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) indicado no quadro é extraído com uma seringa de 50 ml.
- Está incluído um tampão de ar adicional de, pelo menos, 3 ml na seringa de 50 ml.
- A(s) seringa(s) pré-cheia(s) de Korjunny da dosagem necessária enumerada no quadro é(são) inspecionada(s) visualmente para deteção de quaisquer partículas estranhas ou descoloração.
- Com a extremidade da seringa pré-cheia apontada para cima, a tampa protetora da ponta é suavemente removida. **Não** rode ou gire a tampa.
- A cânula em anexo é fixada à seringa pré-cheia e a proteção da cânula é removida. Deve ser utilizada uma nova cânula para cada seringa.
- A cânula é inserida através da abertura da seringa de 50 ml, de modo a que a cânula seja imersa na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (figura 2).
Não administre a seringa pré-cheia de Korjunny diretamente a um doente.
- Todo o conteúdo da seringa pré-cheia é injetado na solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para injetáveis.
A haste do êmbolo **não deve** ser puxada novamente para lavar a seringa pré-cheia, para evitar a contaminação e assegurar que o volume correto é ejetado.
- Com base no quadro, os passos anteriores são repetidos para injetar o número necessário de seringas pré-cheias na seringa de 50 ml.
- A seringa de 50 ml é fechada com uma tampa e agitada suavemente para misturar a solução.
- Após a remoção da tampa, as eventuais bolhas de ar são eliminadas a partir da seringa de 50 ml.
- O autocolante vermelho, que é fornecido no interior da tampa da embalagem de cartão, com o texto «Korjunny diluído. Apenas para uso intraperitoneal.» deve ser colado à seringa de 50 ml.
Trata-se de uma medida de precaução para garantir que Korjunny é administrado exclusivamente por via intraperitoneal.
- A seringa de 50 ml é inserida na bomba de perfusão.

Quadro Número de seringas e volumes pré-cheios necessários para a preparação de solução de Korjunny para perfusão intraperitoneal

Perfusão/Dose	Número de seringas pré-cheias de 10 microgramas	Número de seringas pré-cheias de 50 microgramas	Volume total do concentrado de Korjunny para solução para perfusão	solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %)	Volume final para administração
1. ^a perfusão / 10 microgramas	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. ^a perfusão / 20 microgramas	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. ^a perfusão / 50 microgramas	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. ^a perfusão / 150 micrograma	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figura **Transferência de Korjunny da seringa pré-cheia para a seringa de 50 ml contendo solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9 %)**



A solução para perfusão preparada é física e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C a 8 °C e durante 24 horas a uma temperatura não superior a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2–8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Modo de administração

O cateter para a administração intraperitoneal é colocado sob orientação ultrassónica por um médico com experiência em administração intraperitoneal. O cateter é utilizado para a drenagem de ascite e a administração de solução para perfusão diluída de Korjunny e de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável. Recomenda-se que o cateter permaneça na cavidade abdominal durante todo o período de tratamento. Pode ser removido com base no parecer do médico assistente no dia seguinte à última perfusão.

Antes de cada administração de Korjunny, o fluido da ascite deve ser drenado até à cessação do fluxo espontâneo ou ao alívio dos sintomas (ver secção 4.4). Subsequentemente, antes de cada administração de Korjunny, injetam-se 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para suportar a distribuição do anticorpo na cavidade abdominal.

A solução diluída de Korjunny para perfusão é administrada intraperitonealmente durante um tempo de perfusão de, pelo menos, 3 horas através de um sistema de bomba de perfusão constante, como se segue:

- O equipamento de tubagem de perfusão ligado da bomba de perfusão é pré-preenchido com a solução para perfusão diluída de Korjunny.
- A tubagem de perfusão está ligada à ligação Y.
- Paralelamente a cada administração de Korjunny, é perfundida uma solução injetável de 250 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) através de uma válvula de perfusão/conexão em Y na sonda de perfusão do cateter.

- A velocidade da bomba é ajustada de acordo com o volume a administrar e o tempo de perfusão programado de, pelo menos, 3 horas.
- Quando a seringa de 50 ml que contém a solução de Korjuny diluída estiver vazia, esta é substituída por uma seringa de 50 ml contendo 20 ml de solução injectável de cloreto de sódio

9 mg/ml (0,9%) para perfundir até ao fim do tempo de perfusão programado para limpar o

volume morto da sonda de perfusão (aproximadamente 2 ml) sob condições inalteradas. A restante solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) pode ser eliminada.

- O cateter é mantido fechado até à próxima perfusão.
- No dia a seguir à última perfusão é executada uma drenagem da ascite até parar o fluxo espontâneo. Subsequentemente, o cateter pode ser removido.

Eliminação

Nenhum requisito especial.