

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Korjuno 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
Korjuno 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Korjuno 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 микрограма катумаксомаб (catumaxomab)* в 0,1 ml разтвор, което съответства на 0,1 mg/ml.

*хибридно плъше-мише IgG2 моноклонално антитяло, получено в плъша-миша хибрид-хибридомна клетъчна линия

Помощни вещества с известно действие

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 21,6 микрограма полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Korjuno 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма катумаксомаб (catumaxomab)* в 0,5 ml разтвор, което съответства на 0,1 mg/ml.

*хибридно плъше-мише IgG2 моноклонално антитяло, получено в плъша-миша хибрид-хибридомна клетъчна линия

Помощни вещества с известно действие

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 108 микрограма полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Korjuno е показан за интраперитонеално лечение на малигнен асцит при възрастни с карциноми, положителни за епителноклетъчна адхезионна молекула (EpCAM), които не са подходящи за последващо системно противораково лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Korjуну трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Изследване за ЕрСАМ

ЕрСАМ-позитивността (≥ 400 ЕрСАМ-позитивни клетки/ 10^6 анализирани асцитни клетки) трябва да се оценява с помощта на *in vitro* диагностично медицинско изделие (IVD) с маркировка „СЕ“ за съответната предвидена цел. Ако IVD с маркировка „СЕ“ не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

Преди интраперитонеалната инфузия се препоръчва прием на лекарства за профилактично лечение на симптоми, свързани с освобождаване на цитокини, включително аналгетични, антипиретични и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 5.1).

Нежеланите реакции на катумаксомаб трябва да се лекуват според медицинските показания и в съответствие с действащите стандарти за лечение.

Схемата на прилагане на Korjуну включва 4-те интраперитонеални инфузии, изброени в таблица 1.

Таблица 1 Схеми на прилагане на Korjуну

Номер на инфузията	Доза	Ден
1	10 микрограма	0
2	20 микрограма	3
3	50 микрограма	7
4	150 микрограма	10

Пациентите трябва да останат под строго медицинско наблюдение в продължение на най-малко 24 часа след първата инфузия на Korjуну. За останалите дози пациентите може да бъдат хоспитализирани в продължение на най-малко 6 часа или за по-дълго време след инфузия на Korjуну по преценка на лекуващия лекар, за да се гарантира безопасността на пациентите.

Интервалът между дните на инфузия може да бъде удължен по преценка на лекуващия лекар, ако това е необходимо, за да се сведе до минимум рискът от нежелани реакции. Общият период на лечение не трябва да надвишава 21 дни.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Не са изследвани пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и/или с повече от 70 % ангажиране на черния дроб от метастази, и/или тромбоза/запушване на порталната вена. За лечение на такива пациенти с Korjуну трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Не са проучвани пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане. За лечение на такива пациенти с Korjуну трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Korjуну при деца под 18-годишна възраст не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Когјуну трябва да се прилага само като интраперитонеална инфузия.

Когјуну не трябва да се прилага като интраперитонеален болус или по друг път на въвеждане. За информация относно перфузионната система, която трябва да се използва, вижте точка 6.5.

Когјуну трябва да се прилага като интраперитонеална инфузия с постоянна скорост с продължителност на инфузията най-малко 3 часа. В клинични проучвания са изследвани инфузии с продължителност от 3 часа и 6 часа. При първата от 4-те дози може да се обмисли продължителност на инфузията 6 часа в зависимост от здравословното състояние на пациента.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди приложение на лекарствения продукт
Преди приложение на Когјуну концентратът за инфузионен разтвор се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Разределеният инфузионен разтвор Когјуну се прилага интраперитонеално под формата на инфузия с постоянна скорост с помощта на подходяща помпена система.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към миши (от плъх и/или мишка) протеини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когјуну не трябва да се прилага като болус или по никакъв друг път освен интраперитонеално.

Симптоми, свързани с освобождаване на цитокини (CRS)

Тъй като свързването на катумаксомаб към имунни и туморни клетки инициира освобождаване на проинфламаторни и цитотоксични цитокини, по време на и след прилагането на катумаксомаб са съобщавани клинични симптоми, свързани с освобождаването на цитокини, включително повишена температура, хипотония, стомашно-чревни симптоми, главоболие, мигалгия, артралгия, тахикардия, втрисане, респираторни симптоми, кожни симптоми и умора.

Въпреки премедикацията (вж. точки 4.2 и 5.1) пациентите могат да получат CRS, както е описано по-горе, с интензитет до степен 4 (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми на CRS. CRS трябва да се лекуват според медицинските показания и в съответствие с действащите стандарти за лечение.

Синдром на системен възпалителен отговор (SIRS)

Съобщени са изолирани случаи на SIRS (със съпътстваща повишена температура, повишена сърдечна и дихателна честота и абнормен брой левкоцити) по време на и след лечението с катумаксомаб. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми на SIRS. SIRS трябва да се лекува според медицинските показания и в съответствие с действащите стандарти за лечение.

Остри инфекции

При наличие на фактори, влияещи на имунната система, по-специално остри инфекции, не се препоръчва прилагането на катумаксомаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за

признаци и симптоми на инфекция преди и след прилагане на Kogjony и да бъдат лекувани по подходящ начин.

Състояния, влияещи на хемодинамичния статус на пациентите

Подходящите медицински мерки за дрениране на асцита са необходимо условие преди започване на лечението с Kogjony, за да се гарантират стабилна циркулация и бъбречна функция. Това най-малко трябва да включва дрениране на асцита докато спре спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите.

Кръвният обем, кръвните протеини, кръвното налягане, пулсът и бъбречната функция трябва да се оценяват преди всяка инфузия на Kogjony. Преди всяка инфузия на Kogjony трябва да се овладеят състояния като хиповолемия, хипопротеинемия, хипотония, циркулаторна декомпенсация и остро бъбречно увреждане.

Чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. В клинични проучвания са наблюдавани преходни повишения на чернодробните параметри след инфузии на катумаксомаб, които впоследствие се подобряват при по-голямата част от пациентите скоро след завършване на последната инфузия на катумаксомаб. В редки случаи може да възникне индуцирано от катумаксомаб чернодробно увреждане (DILI) или хепатит, което може да доведе до чернодробна недостатъчност, включително летален изход. Пациентите, лекувани с Kogjony, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на клинично значимо повишени чернодробни параметри.

Не са изследвани пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и/или с повече от 70 % ангажиране на черния дроб от метастази и/или тромбоза/обструкция на порталната вена. За лечение на такива пациенти с катумаксомаб трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Катумаксомаб не се елиминира чрез бъбреците. Не са изследвани пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане. За лечение на такива пациенти с Kogjony трябва да се мисли само след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 5.2).

Коремна болка

Коремната болка често се съобщава като нежелана реакция. Този преходен ефект се счита за частично следствие от интраперитонеалния път на приложение.

Наблюдение

Препоръчва се подходящо наблюдение на пациента след края на инфузията на Kogjony – внимателно медицинско наблюдение в продължение на най-малко 24 часа след първата инфузия на Kogjony и най-малко 6 часа след следващите инфузии.

Функционално състояние и индекс на телесната маса (BMI)

В основното проучване IP-REM-AC-01 не са изследвани пациенти със скор за функционално състояние по скалата на Karnofsky < 60 и с BMI < 17 или > 40 kg/m². Лечението на тези пациенти с Kogjony е по преценка на лекуващия лекар.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди рисковете от лечението с Kогjуnу с пациента. На пациента трябва да се предоставя картата на пациента и да бъде инструктиран да я носи винаги със себе си. Картата на пациента описва общите признаци и симптоми на CRS и SIRS и предоставя указания кога пациентът трябва да потърси медицинска помощ.

Помощно вещество

Това лекарство съдържа 21,6 микрограма полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка Kогjуnу 10 микрограма и 108 микрограма полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка Kогjуnу 50 микрограма. Полисорбатите може да причинят алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Количеството натрий, което се прилага за една инфузия, е по-високо от количеството, което се съдържа в лекарствения продукт, поради разреждането на концентрата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Преди всяко приложение на Kогjуnу се прилагат допълнителни 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, а 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор се прилага едновременно с всяко приложение на Kогjуnу. Вижте точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Kогjуnу не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на катумаксомаб при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Kогjуnу не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали катумаксомаб/метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се прилага терапия с Kогjуnу, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на катумаксомаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kогjуnу повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получават симптоми, свързани с инфузията, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини до отшумяване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия (62 %), коремна болка (42 %), гадене (41 %) и повръщане (38 %). Най-сериозните нежелани реакции са синдром на системен възпалителен отговор и чернодробна недостатъчност.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са установени на базата на интегриран анализ за безопасност от 11 проучвания, включително 4 проучвания при пациенти с малигнен асцит и 7 проучвания при пациенти с различни други видове рак. Това включва данни от рандомизирания, контролиран основен период на основното проучване IP-REM-AC-01. От 517 пациенти, включени в анализа, 293 пациенти получават катумаксомаб интраперитонеално под формата на 6-часова инфузия, а 224 пациенти получават катумаксомаб интраперитонеално под формата на 3-часова инфузия.

В таблица 2 нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA. Групите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в реда на намаляване на сериозността им.

Таблица 2 Нежелани реакции, съобщени от пациенти, получаващи лечение с катумаксомаб

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
	Нечести	Орална кандидоза, кожна инфекция, еритема индуратум*, херпес симплекс*, локализирана инфекция*, пневмония*, инфекция на пикочните пътища*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, левкоцитоза, лимфопения
	Нечести	Коагулопатия*, левкопения*, неутропения*, тромбоцитопения*, тромбоцитемия
Нарушения на имунната система	Много чести	Синдром на освобождаване на цитокини**
	Чести	Синдром на системен възпалителен отговор, свръхчувствителност*
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит, дехидратация, хипокалиемия, хипонатриемия, хипоалбуминемия, хипергликемия*, хипокалциемия*, хипопротеинемия*
	Нечести	Задържане на течности*, хипогликемия, полидипсия, хипомагниемия*
Психични нарушения	Чести	Тревожност*
	Нечести	Възбуда, депресия*
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност
	Нечести	Синкоп, тремор, парестезия, конвулсии*, летаргия, периферална сензорна невропатия*, полиневропатия*, дисгеузия*
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение*

Системо- органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго*
Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия
	Нечести	Синусова тахикардия, палпитации*, аритмия*, сърдечна недостатъчност*
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, зачервяване, горещи вълни*
Респираторни, гърдни и медиастинал ни нарушения	Чести	Диспнея*, хипоксия, плеврален излив*
	Нечести	Белодробна емболия, остър респираторен дистрес синдром*, бронхоспазм*, кашлица*, хълцане*, белодробна инфилтрация*, фаринголарингеална болка, респираторен дистрес*, дихателна недостатъчност*, тахипнея*, хрипове*
Стомашно- чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене, повръщане, диария
	Чести	Абдоминален дискомфорт, раздуване на корема, болка в горната част на корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, субилеус, метеоризъм*
	Нечести	Абдоминални крампи, сухота в устата, паралитичен илеус, затруднено изпразване на стомаха, абдоминална ригидност*, асцит*, дуоденогастрален рефлукс*, стомашно нарушение*, стомашно-чревен хипомотилитет*, киселини*, перитонит*, гадене*, чревна непроходимост*, стомашен дискомфорт*, болка в долната част на корема, хематемеза*, стоматит*
Хепатобилиар ни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия, холангит*
	Нечести	Цитолитичен хепатит***, чернодробна недостатъчност****, холестаза*, отклонения в чернодробната функция*, токсичен хепатит*, жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Алергичен дерматит, обрив, еритем, хиперхидроза, прурит
	Нечести	Нощно изпотяване, уртикария, палмарен еритем*, пруритичен обрив*, кожна реакция
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан	Чести	Болка в гърба, миалгия, артралгия*
	Нечести	Болка в костите, болка в хълбока*, мускулно-скелетна болка*, болка в крайник*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хематурия, протеинурия*
	Нечести	Дизурия*, левкоцитурия, олигурия*, бъбречна недостатъчност*, остра бъбречна недостатъчност*, бъбречна болка*
Нарушения на възпроизводи телната система и	Нечести	Болка в таза

Системо- органен клас	Честота	Нежелани реакции
гърдата		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия, втрисане, умора, болка
	Чести	Астения*, възпаление, оток, болка в гърдите, грипоподобно заболяване*, физическо неразположение*, периферен оток*
	Нечести	Възпаление на мястото на приложение, болка на мястото на катетъра, ранна ситост*, екстравазация, усещане за студ*, усещане за горещина*, реакция на мястото на инжектиране*, възпаление на лигавиците*, жажда, еритем на мястото на катетъра*, общо влошаване на физическото здраве*
Изследвания	Много чести	Повишени нива на С-реактивен протеин
	Чести	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена телесна температура, повишена гама-глутамилтрансфераза, понижен хемоглобин, повишен брой неутрофили, понижен общ белтък, понижено тегло, повишен брой бели кръвни клетки, повишен креатинин в кръвта*, понижен калий в кръвта*, повишени чернодробни ензими*, повишен прокалцитонин*, повишена урея в кръвта, повишена амилаза в кръвта*, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта *, повишен брой тромбоцити*
	Нечести	Повишен конюгиран билирубин, понижена телесна температура, понижена кислородна сатурация, повишени трансаминази, повишено ниво на фибриноген в кръвта*, понижено ниво на желязо в кръвта*, повишени нива на лактат дехидрогеназа в кръвта*, повишено кръвно налягане*, клетки в урината*, повишени чернодробни ензими, нисък хематокрит, повишена липаза*, отклонения в чернодробните функционални показатели*, понижен брой на червените кръвни клетки*, уробилин в урината, бели кръвни клетки в урината*, удължено активирано тромбопластиново време*, понижени хлориди в кръвта*, понижен натрий в кръвта*, повишена пикочна киселина в кръвта*, повишено международно нормализирано съотношение*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Усложнение на анастомоза*, процедурна болка*, дехисценция на рана*

* Термините за нежеланите реакции, отбелязани със звездичка, са включени поради включването на n=7 проучвания при показания, различни от малигнен асцит (напр. при пациенти с рак, подложени на лечебна хирургия и интраоперативно приложение на катумаксомаб).

** n=7 събития на синдром на освобождаване на цитокини (CRS) са съобщени специално като термини на събития при 6 от 517 участници, всеки от които е лекуван с катумаксомаб, в 11-те проучвания, включени в анализа (категория по честота „чести“). Честотата на CRS, показана в таблицата по-горе, обаче се основава на ретроспективния, основан на алгоритъм анализ на CRS, използван в основното проучване IP-REM-AC-01, при което алгоритъмът е съобразен с диагнозата CRS, както и комбинация от симптоми като повишена температура, хипотония, стомашно-чревни симптоми, главоболие, мигалгия, артралгия, тахикардия, втрисане, респираторни симптоми, кожни симптоми и умора.

*** n=3 събития на цитолитичен хепатит са съобщени при 3 участници; 2 събития са с лека интензивност, а едно е с умерена интензивност, като всичките 3 събития са оценени като несериозни.

**** n=5 събития на чернодробна недостатъчност са съобщени при 3 пациенти; всички събития са с умерена интензивност и са оценени като несериозни. Повечето от тези събития включват повишени стойности на чернодробните/хепатобилиарните лабораторни показатели.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS), установен въз основа на поява на типични симптоми на CRS (повишена температура, хипотония, стомашно-чревни симптоми, главоболие, мигалгия, артралгия, тахикардия, втрисане, респираторни симптоми, кожни симптоми и умора) в тясна времева връзка (повишена температура и най-малко 2 допълнителни нежелани реакции в рамките на 4-дневен времеви прозорец). По време на провеждането на основното проучване 72 % от пациентите с експозиция на катумаксомаб (ISS2) получават поне едно нежелано събитие, което се счита за типичен симптом на CRS, по време на или в рамките на 1 ден след инфузията на катумаксомаб. Тъй като анализът е много неспецифичен, данните от основното проучване са повторно анализирани в съответствие с алгоритъм, основан на настоящите определения и насоки за CRS. Въз основа на този повторен анализ 23 % от пациентите, лекувани с катумаксомаб, са получили CRS през основния период на проучването или в периода на кръстосано лечение в основното клинично проучване фаза II/III.

В повечето случаи CRS е степен 1 или 2 по CTCAE. От 41 предполагаеми епизода на CRS 3 са степен 1, 27 са степен 2, 10 са степен 3, а 1 е степен 4. Симптомите на освобождаване на цитокини може да бъдат облекчени или избегнати чрез премедикация (вж. точки 4.2 и 4.4).

Синдром на системен възпалителен отговор (SIRS)

SIRS (със съпътстваща повишена температура, повишена сърдечна честота и дихателна честота и абнормен брой левкоцити) е съобщен при 2 пациенти от 203 пациенти с експозиция на катумаксомаб в основното проучване (157 в основния период на проучването, 46 след преминаване от контрола към катумаксомаб). И при двамата пациенти SIRS е степен 4, изисква хоспитализация/удължаване на хоспитализацията и води до прекратяване на лечението.

Коремна болка

При 38,9 % от пациентите в основния период на основното проучване коремна болка е съобщена като нежелана реакция, която достига степен 3 или по-висока при 8,9 % от пациентите, но отшумява при симптоматично лечение.

Лабораторни стойности на чернодробните показатели

След прилагане на катумаксомаб често се наблюдават преходни увеличения на чернодробните ензими (аланин трансаминаза [ALT], аспартат трансаминаза [AST], алкална фосфатаза [ALP], гама-глутамилтрансфераза [GGT]) и на общия билирубин. Като цяло промените в лабораторните параметри не са клинично значими и в повечето случаи се връщат на изходното ниво след края на лечението. В основното клинично проучване фаза II/III 12 пациенти (5,6 %), лекувани с катумаксомаб, имат повишени нива на ALT > 3 × горната граница на нормата (ULN) в съчетание с билирубин > 2 × ULN. При 2 от 12-те пациенти стойностите продължават да се увеличават след края на инфузията, а при 10 от 12-те пациенти увеличените стойности са обратими и показват тенденция за подобрение скоро след последната инфузия на катумаксомаб. Само в случай на клинично значимо или персистиращо увеличение трябва да се обмисли допълнителна диагностика или терапия.

Продължителност на инфузията

Данни за 3-часова продължителност на инфузията на катумаксомаб са налични от проучвания при малигнен асцит и проучвания при други онкологични показания, главно рак на яйчниците и рак на стомаха. Профилът на безопасност на катумаксомаб при използване на 3-часова и 6-часова инфузия като цяло е сравним по отношение на естеството, честотата и тежестта на нежеланите реакции. Повишена честота на някои нежелани реакции се наблюдава във връзка с 3-часовото приложение, включително втрисане и хипотония (степен 1 или 2), диария (всички степени), умора (степен 1 или 2), анемия (всички степени) и плеврален излив (степен 1 или 2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

По-високи планирани дози катумаксомаб са изследвани в проучвания за повишаване на дозата до единични курсове на лечение с катумаксомаб 10-20-50-200-200 микрограма. Като цяло ефектите, наблюдавани при дози на катумаксомаб, по-високи от предложената доза, съответстват на известните нежелани реакции, свързани с приложението на катумаксомаб и неговия механизъм на действие. Лабораторните стойности, особено промените в чернодробните параметри, показват преходни увеличения, които са дозозависими и показват тенденция за кумулиране.

Лечение

Няма антидот на катумаксомаб. В случай на предозиране трябва да се започне симптоматично лечение по преценка на лекаря.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX03

Механизъм на действие

Катумаксомаб представлява трифункционално хибридно плъше-мише антитяло, което е специфично насочено срещу епителноклетъчната адхезионна молекула (epithelial cell adhesion molecule - EPCAM) и CD3 антигена.

EPCAM антигенът се експресира при повечето видове рак, особено при карциномите. CD3 се експресира върху зрели Т-клетки като компонент на Т-клетъчния рецептор. Третото функционално свързващо място във Fc-участъка на катумаксомаб позволява взаимодействие с аксесорни имунни клетки чрез Fc-гама рецептори. Поради свързващите свойства на катумаксомаб туморните клетки, Т-клетките и аксесорните имунни клетки се озовават в непосредствена близост. По този начин се индуцира едновременно имунна реакция срещу туморните клетки, която включва различни механизми на действие като Т-клетъчна активация, Т-клетъчно медирано унищожаване чрез системата гранзим/перфорин, антитяло-зависима клетъчно медирана цитотоксичност (ADCC), комплемент-зависима цитотоксичност (CDC) и фагоцитоза. Това води до разрушаване на туморните клетки в перитонеалната кухина, като по този начин се елиминира основната причина за малигнен асцит.

Фармакодинамични ефекти

Противотуморната активност на катумаксомаб е доказана *in vitro* и *in vivo*. Наблюдавано е ефективно, медирано от катумаксомаб, убиване на туморни клетки *in vitro* при таргетни клетки с ниска и висока експресия на EPCAM антигена, независимо от типа на първичния тумор. Противотуморната *in vivo* активност на катумаксомаб е потвърдена в имунологично

компрометиран миши модел на карцином на яйчниците, където развитието на тумора е забавено чрез интраперитонеално третиране с катумаксимаб и моноклеарни клетки от човешка периферна кръв.

Клинична ефикасност

Ефикасността на катумаксимаб е оценена в едно клинично проучване фаза II/III. В това клинично проучване не са включвани пациенти, които не са от европейската раса.

IP-REM-AC-01

Основно рандомизирано, открито клинично проучване фаза II/III с две рамена при 258 пациенти със симптоматичен малигнен асцит, дължащ се на EpCAM-позитивни карциноми, от които 170 са рандомизирани на лечение с катумаксимаб. Наличието на EpCAM-позитивни клетки в асцитната течност е определено с помощта на имунохистохимичен анализ (ИНС). Пациентите отговарят на условията за включване, ако асцитната течност съдържа ≥ 400 EpCAM-позитивни клетки/ 10^6 анализирани асцитни клетки. При това проучване са сравнени парацентеза плюс катумаксимаб спрямо само парацентеза (контрола).

Катумаксимаб е приложен на пациенти, за които няма стандартно лечение или то повече не е възможно, и чието функционално състояние по скалата на Karnofsky е най-малко 60. Катумаксимаб е прилаган като четири интраперитонеални инфузии с повишаващи се дози 10, 20, 50 и 150 микрограма съответно в ден 0, 3, 7 и 10. В дните на инфузия (дни 0, 3, 7, 10) пациентите остават хоспитализирани в продължение на най-малко 24 часа (вж. точка 4.2).

Сред рандомизиранияте пациенти (n=258) 79 % от пациентите са жени (100 % в подгрупата с рак на яйчниците, 59 % в подгрупата с рак, различен от рак на яйчниците). Средната възраст е 58,5 години в подгрупата с рак с яйчниците и 58,8 години в подгрупата с рак, различен от рак на яйчниците. Общо 99 % от пациентите са представители на европейската раса. Най-често срещаните видове рак в подгрупата на участниците с рак, различен от рак на яйчниците, са рак на стомаха (51 %), последван от рак на гърдата (10 %); други видове рак (на дебелото черво, панкреаса, белия дроб, ендометриума и др.) са установени индивидуално при < 10 % от пациентите в подгрупата на участниците с рак, различен от рак на яйчниците.

В това проучване първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без пункция през рандомизирания, контролиран период на основното проучване, която е съставна крайна точка, определена като времето до първата необходима терапевтична пункция на асцита или смърт, което от двете настъпи първо. Резултатите за преживяемост без пункция са представени в таблица 3. Изчисленията по Kaplan-Meier за преживяемост без пункция са дадени на фигура 1.

Таблица 3 Резултати за ефикасност (преживяемост без пункция) от проучване IP-REM-AC-01

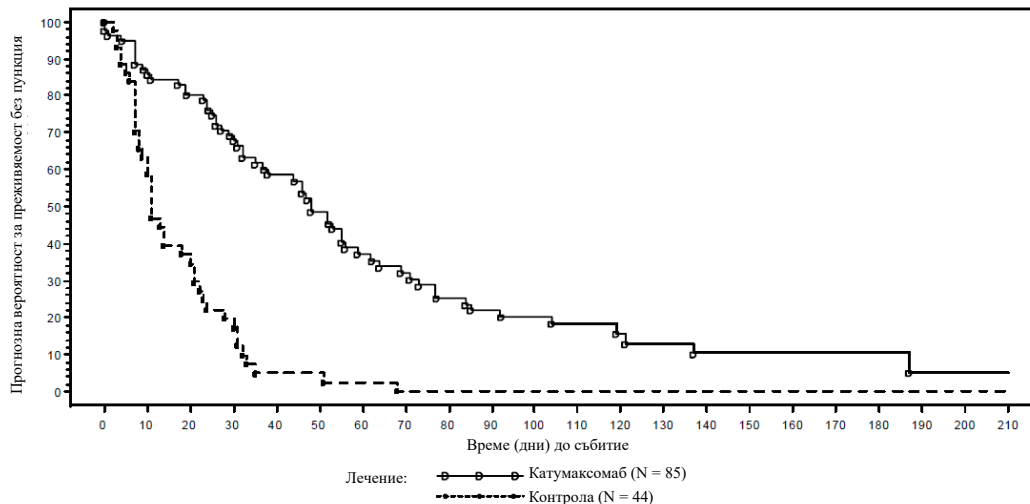
	Рак на яйчниците		Рак, различен от рак на яйчниците	
	Катумаксимаб	Контрола	Катумаксимаб	Контрола
Пациенти, n	85	44	85	44
Пациенти със събитие, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [дни], медиана	48	11	30	14
95 % CI	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-стойност (логаритмично преобразуван ренков тест)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95 % CI)	Не е изчислено		Не е изчислено	

Пациентите, които завършват проучването в планирания край на проучването без терапевтична пункция, са цензурирани към датата на планирания край на проучването. Пациентите, които прекратяват проучването след рандомизацията, но преди крайната точка пункция или смърт, са цензурирани към датата на преждевременното прекратяване.

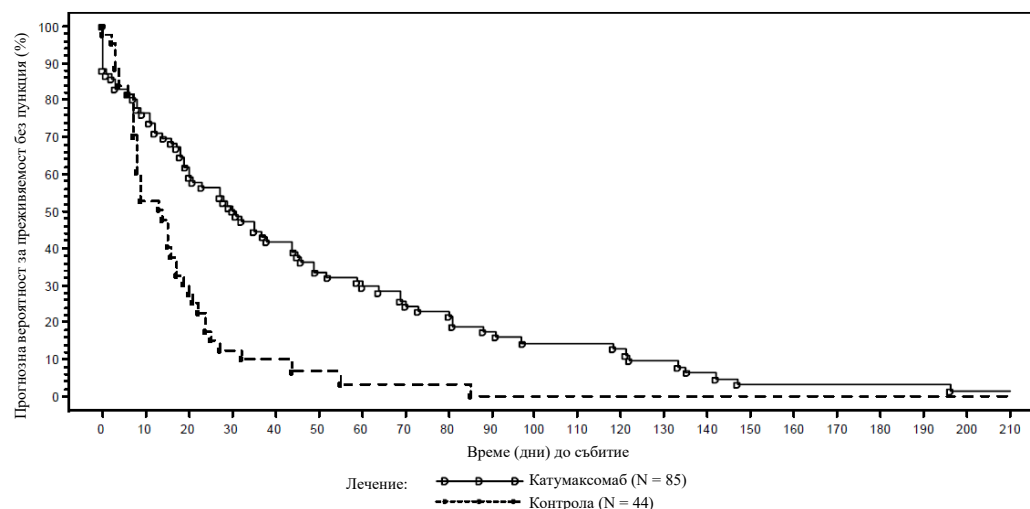
HR: Коефициент на риск, PuFS: преживяемост без пункция

Фигура 1 Изчисления по Kaplan-Meier за преживяемост без пункция в проучването IP-REM-AC-01

Рак на
яйчни
ците



Рак,
разли
чен от
рак на
яйчници
те



В сравнение само с парацентеза (контрола) лечението с парацентеза и катумаксوماб при пациенти с малигнен асцит, дължащ се на ЕрСАМ-позитивни карциноми, удължава преживяемостта без пункция от 11 до 48 дни при пациенти с рак на яйчниците и от 14 до 30 дни при пациенти с рак, различен от рак на яйчниците.

След завършване на основния период на проучването пациентите са наблюдавани допълнително до края на живота им, за да се оцени общата преживяемост. Пациентите, получаващи парацентеза (контрола), може да преминат към парацентеза и катумаксوماб след приключване на основния период на проучването; въпреки това тези пациенти се считат за контролни пациенти въпреки преминаването. Няма влошаване на общата преживяемост при пациенти, получаващи парацентеза и катумаксوماб, в сравнение с пациенти, получаващи парацентеза (Таблица 4).

Таблица 4 Обща преживяемост в проучване IP-REM-AC-01

	Парацетеза + катумаксомаб (N=170)	Парацетеза (контрола)¹ (N=88)
Коефициент на риск (HR)	0,798	
95 % CI за HR	[0,606; 1,051]	
Процент на 6-месечна преживяемост	27,5 %	17,1 %
Процент на 1-годишна преживяемост	11,4 %	2,6 %
Медиана на общата преживяемост (дни)	72	71

¹ Пациентите с преминаване на лечение с парацетеза и катумаксомаб се считат за контролни пациенти въпреки преминаването; това са 45 от 88 (51%) пациенти в контролното рамо.

Имуногенност

Индукцирането на анти-катумаксомаб антитела е присъщ ефект на мишите моноклонални антитела. Данните за катумаксомаб, получени от основното проучване, показват, че < 10 % от пациентите са позитивни на анти-катумаксомаб антитела преди четвъртата инфузия. Анти-катумаксомаб антитела присъстват при 95 % от пациентите един месец след последната инфузия на катумаксомаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Koglynu във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на малигнен асцит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на катумаксомаб по време на и след четири интраперитонеални инфузии на 10, 20, 50 и 150 микрограма катумаксомаб като 6-часова инфузия е изследвана в специално проучване при 13 пациенти със симптоматичен малигнен асцит, дължащ се на EpCAM-позитивни карциноми.

Катумаксомаб е откриваем в асцитната течност и в плазмата. Концентрациите се увеличават с броя на инфузиите и дозите, прилагани при повечето пациенти. Има тенденция за спадане на плазмените нива след достигане на максимум след всяка доза.

Абсорбция

Катумаксомаб се прилага по интраперитонеален път и поради това е незабавно наличен в таргетното място на малигнените клетки в перитонеалната кухина.

Разпределение

При интраперитонеална инфузия катумаксомаб се разпределя в асцитната течност като място на действие. Средната стойност и медианата на C_{max} за асцитната течност са съответно 7 122 и 3 270 pg/ml.

След интраперитонеално приложение и свързване с таргетните клетки в перитонеалната кухина, остатъчният катумаксомаб достига системното кръвообращение в интактна форма. Средногеометричната плазмена C_{max} е 0,5 ng/ml (диапазон от 0 до 2,3), а средногеометричната плазмена AUC е 1,7 ден* ng/ml (диапазон < LLOQ (долна граница на количествено определяне) до 13,5).

Вариабилността между участниците в нивата на асцит и плазмен катумаксомаб е висока поради променливия обем на асцита и товара от малигнени клетки в перитонеалната кухина.

Метаболизъм и елиминиране

Метаболизмът и елиминирането на катумаксомаб са сходни с тези на ендогенния IgG, т.е. главно чрез протеолитичен катаболизъм в целия организъм; не се разчита основно на елиминиране чрез бъбреците и черния дроб.

За системния катумаксомаб, т.е. остатъчен (несвързан с таргет) катумаксомаб, който достига кръвообращението от перитонеалната кухина, средногеометричният привиден терминален плазмен елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е 2,5 дни (диапазон 0,7 до 17,5).

Специални популации

Не са провеждани проучвания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прилагането на катумаксомаб при животински модели не води до признаци на прекомерна или свързана с продукта остра токсичност или признаци на локална непоносимост на мястото на инжектиране/инфузия. Тези находки обаче са с ограничена стойност поради високата видова специфичност на катумаксомаб.

Не са провеждани проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат (E331)

Лимонена киселина монохидрат (E330)

Полисорбат 80 (E433)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разреждане

Приготвеният инфузионен разтвор има физична и химична стабилност в продължение на 48 часа при температура от 2 °C до 8 °C и в продължение на 24 часа при температура, която не надвишава 25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода на използване и условията на съхранение по време на употреба, като те обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C — 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I, силиконизирано) с бутало (бромобутилова гума) и система luer lock (силиконизиран полипропилен и поликарбонат), с капачка на върха (бромобутилова гума). В комплекта е включена канюла.

Korjuni 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

Предварително напълнената спринцовка съдържа 0,1 ml концентрат за инфузионен разтвор и е опакована в картонена опаковка със син цветен код.

Вид опаковка: 3 предварително напълнени спринцовки и 5 канюли

Korjuni 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор

Предварително напълнената спринцовка съдържа 0,5 ml концентрат за инфузионен разтвор и е опакована в картонена опаковка с червен цветен код.

Вид опаковка: 4 предварително напълнени спринцовки и 5 канюли

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е предназначена само за еднократна употреба.

Материали и оборудване, необходими за разреждане и приложение на Korjuni:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор
- 50 ml полипропиленови спринцовки
- капачка за 50 ml полипропиленови спринцовки
- полиетиленова перфузионна тръбичка с вътрешен диаметър 1 mm и дължина 150 cm
- поликарбонатни инфузионни клапи/Y-конектори
- полиуретанови катетри със силиконово покритие
- прецизна перфузионна помпа

Разреждане преди приложение

Korjuni трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва подходяща асептична техника.

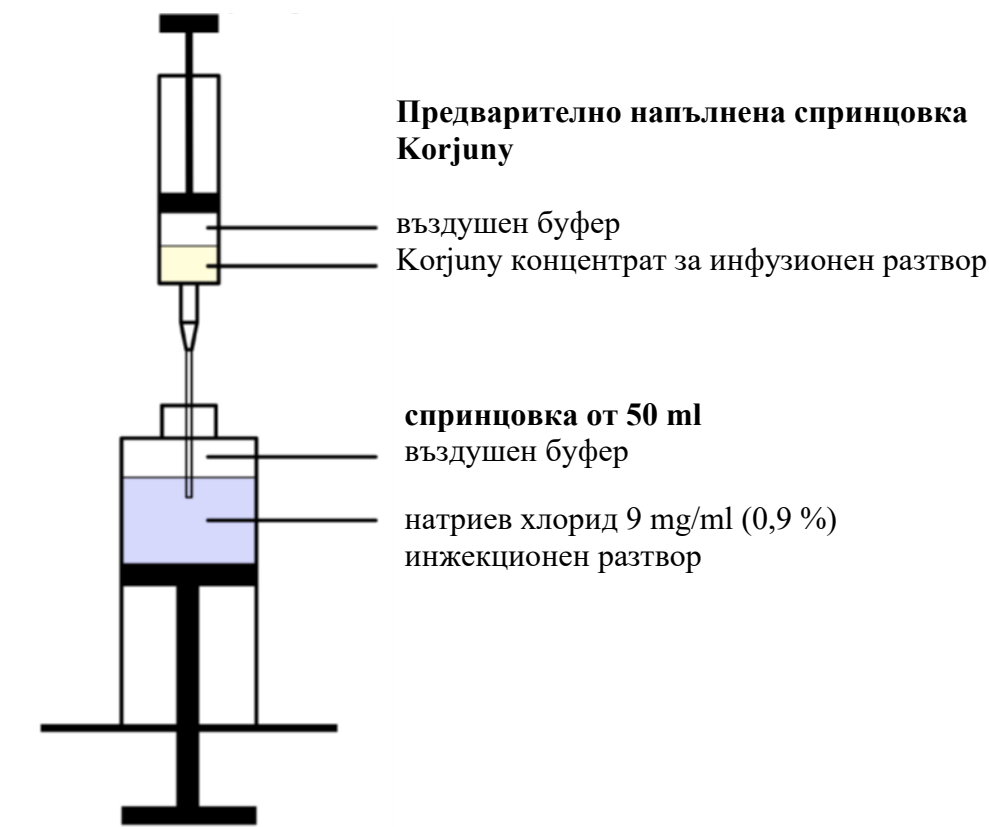
Външната повърхност на предварително напълнената спринцовка не е стерилна.

- Обемът на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, посочен в таблица 5, се изтегля със спринцовка от 50 ml.
- Допълнително в спринцовката от 50 ml се включва въздушен буфер от поне 3 ml.
- Предварително напълнената(ите) спринцовка(и) с Korjuni с необходимата концентрация, посочена в таблица 5 по-долу, се проверява(т) визуално за наличие на чужди частици или промяна на цвета.
- Като държите предварително напълнената спринцовка с върха, насочен нагоре, внимателно отстранете капачката на върха. **Не** отвивайте и не въртете капачката.
- Приложената канюла се прикрепя към предварително напълнената спринцовка и предпазителят на канюлата се отстранява. За всяка спринцовка трябва да бъде използвана нова канюла.
- Канюлата се въвежда през отвора на спринцовката от 50 ml, така че да бъде потопена в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (фигура 2).
Не прилагайте съдържанието на предварително напълнената спринцовка Korjuni директно на пациента.

- Цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка се инжектира в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.
- Буталото **не трябва** да се изтегля обратно за изплакване на предварително напълнената спринцовка, за да се избегне замърсяване и да се гарантира инжектирането на точния обем.
- Въз основа на Таблица 5 се повтарят предходните стъпки за инжектиране на необходимия брой предварително напълнени спринцовки в спринцовката от 50 ml.
- Спринцовката от 50 ml се затваря с капачка и внимателно се разклаща за смесване на разтвора.
- След отстраняване на капачката всички въздушни мехурчета се отстраняват от спринцовката от 50 ml.
- Червеният стикер, поставен от вътрешната страна на капака на картонената опаковка с текст „Разреден Korjuyu. Само за интраперитонеално приложение.“ трябва да се залепи върху спринцовката от 50 ml. Това е предпазна мярка, за да се гарантира, че Korjuyu се прилага само чрез интраперитонеална инфузия.
- Спринцовката от 50 ml се поставя в инфузионната помпа.

Таблица 5 Брой предварително напълнени спринцовки и обеми, необходими за приготвяне на разтвор Korjuyu за интраперитонеална инфузия

Инфузия/доза	Брой предварително напълнени спринцовки от 10 микрограма	Брой предварително напълнени спринцовки от 50 микрограма	Общ обем на Korjuyu концентрат за инфузионен разтвор	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор	Краен обем за приложение
1-ва инфузия / 10 микрограма	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2-ра инфузия / 20 микрограма	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3-та инфузия / 50 микрограма	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4-та инфузия / 150 микрограма	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Начин на приложение

Катетърът за интраперитонеално приложение се поставя под ехографски контрол от лекар с опит в интраперитонеалното приложение. Катетърът се използва за дренаж на асцита и за прилагане на разределения инфузионен разтвор Korjuni и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Препоръчва се катетърът да остане в коремната кухина по време на целия период на лечение. Той може да бъде отстранен по преценка на лекуващия лекар в деня след последната инфузия.

Преди всяко прилагане на Korjuni, асцитната течност трябва да се дренира до спиране на спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4). Впоследствие, преди всяко приложение на Korjuni, трябва да се вливат 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се подпомогне разпределението на анти тялото в коремната кухина.

Разреденият инфузионен разтвор Korjuni се прилага интраперитонеално в продължение на най-малко 3 часа чрез система с помпа за непрекъсната инфузия, както следва:

- Свързаната към перфузора система се напълва предварително с разределения инфузионен разтвор Korjuni.
- Перфузионната тръбичка се свързва към Y-конектора.
- Успоредно с всяко приложение на Korjuni се вливат 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор чрез инфузионна клапа/Y-конектор във водача на перфузионния катетър.
- Скоростта на помпата се регулира в зависимост от обема, който трябва да бъде приложен, и планираното време за инфузия от поне 3 часа.
- Когато спринцовката от 50 ml, съдържаща разределения инфузионен разтвор Korjuni, се изпразни, тя се заменя със спринцовка от 50 ml, съдържаща 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се изчисти мъртвият обем във водача. (приблизително 2 ml) при непроменени условия. Останалият натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор може да се изхвърли
- Катетърът се държи затворен до следващата инфузия.

- В деня след последната инфузия се извършва дренаж на асцита до спиране на спонтанното изтичане. След това катетърът може да се отстрани.

Изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и в следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която Коръну се предлага на пазара, всички пациенти/лица, полагащи грижи, които се очаква да използват катумаксомаб, да имат достъп до/получават картата на пациента, която предоставя информация и обяснение на пациентите за рисковете от синдром на освобождаване на цитокини (CRS) и синдром на системен възпалителен отговор (SIRS). Картата на пациента включва също предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента, че пациентът получава катумаксомаб.

Картата на пациента трябва да съдържа следните основни съобщения:

- описание на ключовите признаци и симптоми на синдром на освобождаване на цитокини/синдром на системен възпалителен отговор;
- описание на случаите, когато трябва да се потърси спешна помощ от доставчика на медицински услуги или да се потърси спешна помощ, ако се появят признаци и симптоми на синдром на освобождаване на цитокини/синдром на системен възпалителен отговор;
- данните за контакт на предписващия лекар.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Когјуну 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксомаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 10 микрограма катумаксомаб в 0,1 ml разтвор, което съответства на 0,1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. **Вижте листовката за повече информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
3 предварително напълнени спринцовки
5 стерилни канюли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интраперитонеално приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1826/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Korjuni 10 микрограма стерилен концентрат
катумаксаб
Само за интраперитонеално приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Когјуну 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор
катумаксомаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма катумаксомаб в 0,5 ml разтвор, което съответства на 0,1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 80, вода за инжекции. **Вижте листовката за повече информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
4 предварително напълнени спринцовки
5 стерилни канюли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интраперитонеално приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1826/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Korjuni 50 микрограма стерилен концентрат
катумаксаб
Само за интраперитонеално приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ПРЕДУПРЕДИТЕЛЕН ТЕКСТ ЗА ОТЛЕПЯЩ СЕ СТИКЕР, ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ПОСТАВЯНЕ ВЪРХУ СПРИНЦОВКА ОТ 50 ML, СЪДЪРЖАЩА РАЗРЕДЕНИЯ ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР KORJUNY

(Част на външната картонена опаковка)

Разреден Korjuny

Само за интраперитонеално приложение.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Korjuno 10 микрограма концентрат за инфузионен разтвор **Korjuno 50 микрограма концентрат за инфузионен разтвор** катумаксомаб (catumaxomab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Korjuno и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Korjuno
3. Как се използва Korjuno
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Korjuno
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Korjuno и за какво се използва

Korjuno съдържа активното вещество катумаксомаб. Катумаксомаб е моноклонално антитяло — вид протеин, който се свързва с мишена на повърхността на раковите клетки. Тази мишена се нарича епителноклетъчна адхезионна молекула (EPCAM) и се намира на повърхността на различни видове ракови клетки. Намира се също и по повърхността на раковите клетки в асцитната течност. Малигнен асцит е натрупването на течност, съдържаща ракови клетки, в корема на пациенти с рак.

Катумаксомаб активира клетките на имунната система (част от естествените защитни сили на организма) за унищожаване на раковите клетки.

Korjuno се използва за лечение на малигнен асцит при възрастни, когато стандартното лечение на рака вече не е осъществимо.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Korjuno

Не използвайте Korjuno, ако сте

- алергични към катумаксомаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- алергични към протеини от плъхове и/или мишки

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Korjuno или по време на лечението, ако имате:

- признаци на състояние, известно като синдром на освобождаване на цитокини. Това е

сериозна имунна реакция със симптоми като повишена температура, ниско кръвно налягане, втрисане, затруднено дишане, умора, главоболие, ускорен пулс и повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта. Обърнете внимание на указанията, дадени във Вашата карта на пациента, например кога трябва да потърсите медицинска помощ. Преди всяка инфузия на Корјуну може да Ви бъдат дадени лекарства, които спомагат за намаляване на възможните нежелани ефекти от синдрома на освобождаване на цитокини.

- признаци на т.нар. синдром на системен възпалителен отговор. Възможните признаци са повишена температура, ускорен пулс, по-бързо дишане и абнормен брой на белите кръвни клетки. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако имате някой от тези признаци, и вземете предвид указанията, предоставени във Вашата карта на пациента.
- инфекция или признаци на инфекция, например усещане за горещина, повишена температура, втрисане или треперене, възпалено гърло или язви в устата. Инфекцията ще бъде лекувана, преди да получите Корјуну.
- намален обем на кръвта със симптоми като студени ръце и крака, световъртеж, затруднено уриниране, повишена сърдечна честота или слабост
- симптоми на ниски нива на протеини в кръвта, като слабост, задух или задържане на течности
- ниско кръвно налягане със симптоми като замаяване, прималяване или слабост
- чернодробни проблеми, включително кръвен съсирек или запушване на порталната вена (кръвоносен съд, който пренася кръвта към черния дроб от червата, далака, панкреаса и жлъчния мехур)
- бъбречни проблеми

Изследвания и наблюдение

- Преди да получите Корјуну, Вашият лекар ще провери за заболявания, които могат да засегнат кръвния поток. Това ще включва изследвания на кръвния обем, нивото на кръвните протеини, кръвното налягане, пулса и бъбречната функция.
- По време на или след инфузията на Корјуну може да получите реакции, свързани с инфузията. Понякога те могат да бъдат тежки със симптоми като повишена температура, ниско кръвно налягане, втрисане, главоболие, гадене, повръщане, болка в мускулите и ставите, много ускорен пулс и задух. Препоръчва се Вашият лекар да Ви наблюдава в продължение на най-малко 24 часа след първата инфузия и най-малко 6 часа след всяка следваща инфузия.
- Вашият лекар може също така да проведе изследвания, за да провери чернодробната Ви функция по време на лечението с Корјуну.

Деца и юноши

Корјуну не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Корјуну

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Корјуну не се препоръчва по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Ефектите на Корјуну върху развиващия се плод са неизвестни и риск за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен.

Ако може да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Корјуну.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забременеете, докато се лекувате с това лекарство.

Не е известно дали катумаксоаб преминава в кърмата. Възможно е да има риск за

новородените/кърмачетата. Попитайте Вашия лекар за съвет, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако имате нежелани реакции като замаяност или свързани с инфузията нежелани реакции по време на или след приложение.

Korjуну съдържа полисорбат 80 и натрий

Това лекарство съдържа 21,6 микрограма полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка Korjуну 10 микрограма и 108 микрограма полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка Korjуну 50 микрограма. Полисорбатите може да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някакви алергии.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Количеството натрий, което се прилага за една инфузия, е по-високо от количеството, което се съдържа в лекарствения продукт, поради разреждането на концентрата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Преди всяко приложение на Korjуну се прилагат допълнителни 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, а 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор се прилага едновременно с всяко приложение на Korjуну.

3. Как се използва Korjуну

Korjуну ще Ви бъде прилаган под наблюдението на лекар с опит в лечението на ракови заболявания.

Преди да започнете и по време на лечението ще получите лекарства за понижаване на повишена температура, болка или възпаление, причинени от Korjуну.

Korjуну се прилага под формата на инфузия в коремната кухина за период от най-малко 3 и най-много 6 часа.

Ще Ви бъдат приложени 4 инфузии, при които се следва схема с увеличаване на дозата: 10, 20, 50 и 150 микрограма. Инфузиите се извършват през най-малко 2 календарни дни без инфузия. Например ще получавате инфузия в ден 0, 3, 7 и 10. Вашият лекар обаче може да реши да удължи времето между инфузиите, за да се намали рискът от нежелани реакции. Общият период на лечение не трябва да надвишава общо 21 дни.

Катетър се поставя в коремната кухина за целия период на лечение до деня след последната Ви инфузия.

След първата инфузия на Korjуну Вашият лекар ще Ви наблюдава в продължение на най-малко 24 часа за реакции, свързани с инфузията, и най-малко 6 часа след всяка следваща инфузия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- **нежелани реакции, свързани с инфузията**

По време на инфузията на Korjуну и след нея пациентите може да получат нежелани

реакции, свързани с инфузията. Те включват симптоми като повишена температура, ниско кръвно налягане, втрисане, главоболие, гадене, повръщане, болка в мускулите и ставите. Тя може да причини и учестен сърдечен ритъм, задух, кожни симптоми и умора. Тези симптоми се появяват главно в рамките на 24 часа след инфузията и може да станат животозастрашаващи. Тези нежелани реакции изискват незабавно лечение.

Вашият лекар може да обмисли намаляване на скоростта на инфузията на Kojunyu или да Ви приложи допълнително лечение за намаляване на сериозните симптоми.

Други нежелани реакции може да настъпят със следната честота:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- синдром на възпалителен отговор, наречен синдром на освобождаване на цитокини — вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“
- гадене, повръщане, диария
- коремна болка
- повишена температура, втрисане, умора, болка
- повишени нива на С-реактивен протеин в кръвта (маркер за възпаление)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция
- намален брой червени кръвни клетки
- увеличен брой бели кръвни клетки или определени бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- липса на определени бели кръвни клетки, наречени лимфоцити
- синдром на системен възпалителен отговор — вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“
- свръхчувствителност
- понижен апетит
- обезводняване
- ниско ниво на натрий, калий или калций в кръвта
- повишено ниво на кръвната захар
- понижено ниво на протеин в кръвта, като албумин
- тревожност
- замаяност
- ускорена сърдечна дейност
- ниско или високо кръвно налягане
- зачервяване, горещи вълни
- дискомфорт в корема, газове
- киселини
- болка в горната част на корема
- частично запушване на червата
- повишено ниво на билирубин в кръвта, жълто на цвят вещество, получено от разграждане на кръвния пигмент
- възпаление на жлъчния канал
- алергично кожно възпаление
- обрив, зачервяване на кожата, сърбеж
- прекомерно изпотяване
- болка в гърба, болка в мускулите, болка в ставите
- кръв в урината, белтък в урината
- слабост
- болка в гръдния кош
- възпаление
- подуване на тъканите, причинено от натрупване на течност
- грипоподобно заболяване
- неразположение
- натрупване на течност в ръцете и/или краката

- недостатъчно снабдяване с кислород на цялото тяло или на област от тялото
- затруднено дишане, натрупване на течност в гръдния кош
- повишени нива на чернодробните ензими, като аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама-глутамилтрансфераза
- повишена телесна температура
- повишени нива в кръвта на урея, прокалцитонин, амилаза, креатинин фосфатаза, продукт на разпад на мускулна тъкан, наречен креатинин
- понижено ниво на пигмента в червените кръвни клетки
- повишен брой на тромбоцитите в кръвта
- понижен общ белтък
- понижено тегло

Нечести (може да засегнат не повече от 1 на 100 души)

- млечница
- кожна инфекция
- възпаление на подкожната мастна тъкан с кожни възли по прасците
- херпес симплекс инфекция, локализирана инфекция, инфекция на пикочните пътища
- възпаление на белите дробове
- намален брой на тромбоцитите в кръвта, намалено съсирване на кръвта
- липса на бели кръвни клетки, като например неутрофили
- ниско ниво на кръвната захар
- ниско ниво на магнезий в кръвта
- задържане на течности
- безпокойство, депресия
- необичайни усещания, като боцкани, мравучкане и сърбеж
- сетивни нарушения в ръцете или краката, причинени от увреждане на нервите
- нарушение на нерв, което засяга много нерви в ръцете и/или краката едновременно
- припадък, летаргия
- неконтролируемо треперене, припадък
- нарушение на вкуса
- замъглено зрение
- усещане за ускорено сърцебиене, неравномерен сърдечен ритъм
- сърдечна слабост
- блокиране на белодробна артерия
- респираторен дистрес, крамп на бронхиалните мускули
- кашлица, хълцане
- миграция на възпалителни клетки или туморни клетки в белодробната тъкан, белодробна недостатъчност
- болка в гърлото и гръкляна
- учестено дишане, хрипове
- неестествени крампи
- сухота в устата
- загуба на движение на червата
- намалено изпразване на стомаха
- болка в долната част на корема
- втвърдяване на корема
- натрупване на течност в коремната кухина
- връщане на жлъчка от първия участък на тънките черва в стомаха
- стомашно нарушение
- намалено движение на стомаха и червата
- възпаление на серозната ципа, която обвива коремната кухина и обхваща коремните органи
- гадене
- запушване на тънките черва

- стомашен дискомфорт
- повръщане на кръв
- възпаление на лигавицата на устата
- възпаление на черния дроб с разрушаване на клетки, възпаление на черния дроб, предизвикано от лекарства
- чернодробна недостатъчност
- намален жлъчен поток
- нарушена чернодробна функция
- пожълтяване на кожата или бялото на очите, причинено от проблеми с черния дроб
- нощно изпотяване
- зачервяване на дланта, копривна треска и други кожни реакции
- болка в костите, болка в хълбока
- болка, засягаща мускулите и костите, болка в ръцете и краката
- болезнено и трудно уриниране, намалено отделяне на урина
- увеличен брой бели кръвни клетки в урината
- бъбречна недостатъчност, бъбречна болка
- възпаление на мястото на прилагане
- болка на мястото на катетъра, изтичане на течност
- усещане за ситост след консумация на много малко храна
- усещане за студ или горещина
- некроза на мястото на инжектиране
- възпаление на лигавицата
- жажда
- зачервяване на кожата на мястото на катетъра
- влошаване на общото здравословно състояние
- болка в таза
- отклонения в чернодробните функционални показатели, повишени чернодробни ензими
- повишено ниво на чернодробните ензими трансаминази
- намалена кислородна сатурация в кръвта
- повишени нива в кръвта на конюгиран билирубин, пикочна киселина, фибриноген, лактат дехидрогеназа, липаза
- понижени кръвни нива на желязо, хлориди
- понижена телесна температура
- понижен процент на кръвните клетки в обем кръв
- уробилин в урината
- клетки в урината, включително бели кръвни клетки
- удължено активирано тромбопластиново време — тест за контролиране на кръвосъсирването
- повишено международно нормализирано съотношение, което показва, че кръвта се съсирва твърде бавно
- проблеми по време на прилагане: болка, разминаване на съседните ръбове на раната, усложнение на анастомоза (напр. кръвене или изтичане при създадена връзка между съдове или кухи органи)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Korjuni

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и спринцовката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C — 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Korjuni

- Активното вещество е катумаксомаб.
Една предварително напълнена спринцовка Korjuni 10 микрограма съдържа 10 микрограма катумаксомаб в 0,1 ml концентрат, което съответства на 0,1 mg/ml.
Една предварително напълнена спринцовка Korjuni 50 микрограма съдържа 50 микрограма катумаксомаб в 0,5 ml концентрат, което съответства на 0,1 mg/ml.
- Другите съставки са натриев цитрат (E331), лимонена киселина монохидрат (E330), полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Korjuni съдържа полисорбат 80 и натрий“.

Как изглежда Korjuni и какво съдържа опаковката

Korjuni е бистър и безцветен концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) в предварително напълнени стъклени спринцовки с капачки на върха.

Видове опаковки:

- Korjuni 10 микрограма: 3 предварително напълнени спринцовки и 5 канюли в картонена опаковка със син цветен код
- Korjuni 50 микрограма: 4 предварително напълнени спринцовки и 5 канюли в картонена опаковка с червен цветен код

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Материали и оборудване, необходими за разреждане и приложение на Korjony

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор
- 50 ml полипропиленови спринцовки
- капачка за 50 ml полипропиленови спринцовки
- полиетиленова перфузионна тръбичка с вътрешен диаметър 1 mm и дължина 150 cm
- поликарбонатни инфузионни клапи / Y-конектори
- полиуретанови катетри със силиконово покритие
- прецизна перфузионна помпа

Разреждане преди приложение

Korjony трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва подходяща асептична техника.

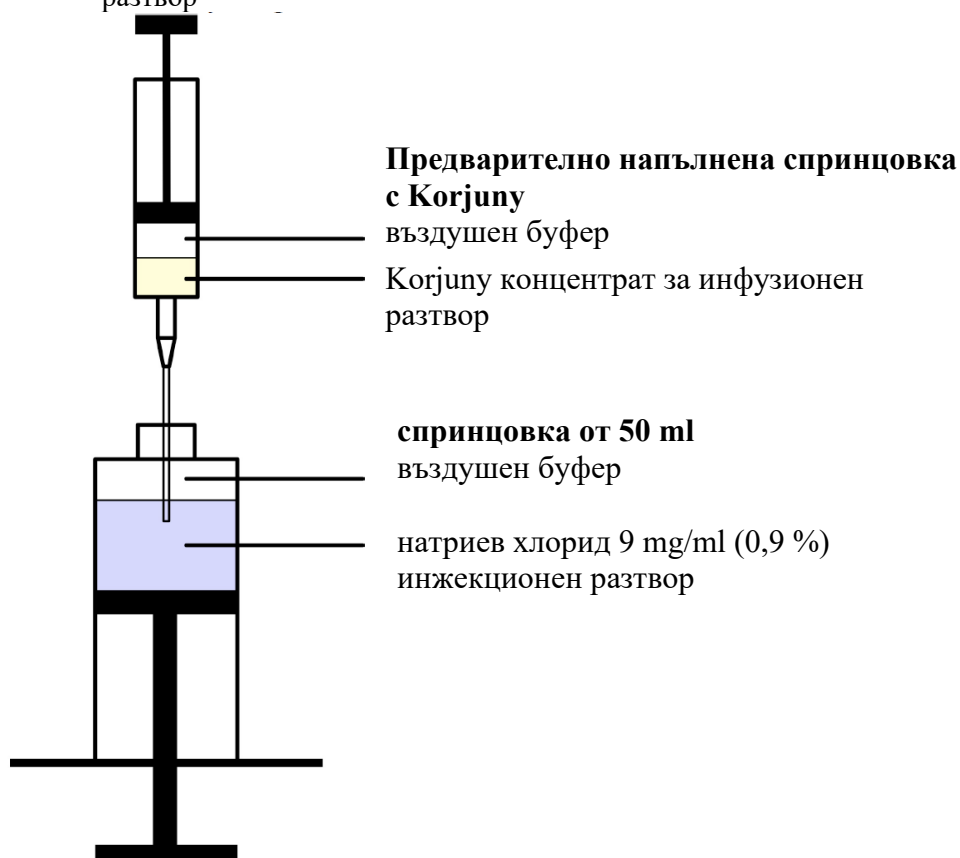
Външната повърхност на предварително напълнената спринцовка не е стерилна.

- Обемът на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, посочен в таблицата, се изтегля със спринцовка от 50 ml.
- Допълнително в спринцовката от 50 ml се включва въздушен буфер от поне 3 ml.
- Предварително напълнената(ите) спринцовка(и) с Korjony с необходимата концентрация, посочена в таблицата, се проверява(т) визуално за наличие на чужди частици или промяна на цвета.
- Като държите предварително напълнената спринцовка с върха, насочен нагоре, внимателно отстранете капачката на върха. **Не** отвивайте и не въртете капачката.
- Приложената канюла се прикрепя към предварително напълнената спринцовка и предпазителят на канюлата се отстранява. За всяка спринцовка трябва да бъде използвана нова канюла.
- Канюлата се вкарва през отвора на спринцовката от 50 ml, така че да бъде потопена в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор (фигура).
Не прилагайте съдържанието на предварително напълнената спринцовка с Korjony директно на пациента.
- Цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка се инжектира в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.
Буталото **не трябва** да се изтегля обратно за изплакване на предварително напълнената спринцовка, за да се избегне замърсяване и да се гарантира инжектирането на точния обем.
- Въз основа на таблицата се повтарят предходните стъпки за инжектиране на необходимия брой предварително напълнени спринцовки в спринцовката от 50 ml.
- Спринцовката от 50 ml се затваря с капачка и внимателно се разклаща за смесване на разтвора.
- След отстраняване на капачката всички въздушни мехурчета се отстраняват от спринцовката от 50 ml.
- Червеният стикер, поставен от вътрешната страна на капака на картонената опаковка с текста „Разреден Korjony. Само за интраперитонеално приложение.“ трябва да се залепи върху спринцовката от 50 ml. Това е предпазна мярка, за да се гарантира, че Korjony се прилага само чрез интраперитонеална инфузия.
- Спринцовката от 50 ml се поставя в инфузионната помпа.

Таблица Брой предварително напълнени спринцовки и обеми, необходими за приготвяне на разтвор Korjuyu за интраперитонеална инфузия

Инфузия/доза	Брой предварително напълнени спринцовки от 10 микрограма	Брой предварително напълнени спринцовки от 50 микрограма	Общ обем на Korjuyu концентрат за инфузионен разтвор	Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор	Краен обем за приложение
1-ва инфузия / 10 микрограма	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2-ра инфузия / 20 микрограма	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3-та инфузия / 50 микрограма	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4-та инфузия / 150 микрограма	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Фигура Прехвърляне на Korjuyu от предварително напълнената спринцовка в спринцовката от 50 ml, съдържаща натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор



Приготвеният инфузионен разтвор е физически и химически стабилен в продължение на 48 часа при температура от 2 °C до 8 °C и в продължение на 24 часа при температура, която не надвишава 25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение по време на употреба, като те обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Начин на приложение

Катетърът за интраперитонеално приложение се поставя под ехографски контрол от лекар с опит в интраперитонеалното приложение. Катетърът се използва за дренаж на асцита и за прилагане на разредения инфузионен разтвор Когjunу и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Препоръчва се катетърът да остане в коремната кухина по време на целия период на лечение. Той може да бъде отстранен по преценка на лекуващия лекар в деня след последната инфузия.

Преди всяко прилагане на Когjunу, асцитната течност трябва да се дренира до спиране на спонтанното изтичане или облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4). Впоследствие, преди всяко приложение на Когjunу, трябва да се вливат 500 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се подпомогне разпределението на анти тялото в коремната кухина.

Разреденият инфузионен разтвор Когjunу се прилага интраперитонеално в продължение на най-малко 3 часа чрез система с помпа за непрекъсната инфузия, както следва:

- Свързаната към перфузора перфузионна система се напълва предварително с разредения инфузионен разтвор Когjunу.
- Перфузионната тръбичка се свързва към Y-конектора.
- Успоредно с всяко приложение на Когjunу, се вливат 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор чрез инфузионна клапа/Y-конектор във водача на перфузионния катетър
- Скоростта на помпата се регулира в зависимост от обема, който трябва да бъде приложен, и планираното време за инфузия от поне 3 часа.
- Когато спринцовката от 50 ml, съдържаща разредения инфузионен разтвор Когjunу, се изпразни, тя се заменя със спринцовка от 50 ml, съдържаща 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се изчисти мъртвият обем във водача (приблизително 2 ml) при непроменени условия. Останалият натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор може да се изхвърли.
- Катетърът се държи затворен до следващата инфузия.
- В деня след последната инфузия се извършва дренаж на асцита до спиране на спонтанното изтичане. След това катетърът може да се отстрани.

Изхвърляне

Няма специални изисквания.