

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Korjunny 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
Korjunny 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Korjunny 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

O seringă preumplută conține catumaxomab* 10 micrograme în 0,1 ml soluție, corespunzând la 0,1 mg/ml.

*anticorp monoclonal de tip IgG2, hibrid șoarece - șobolan, produs pe o linie de celule hibrid-hibridom de șoarece-șobolan

Excipienți cu efect cunoscut

O seringă preumplută conține 21,6 micrograme de polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Korjunny 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

O seringă preumplută conține catumaxomab* 50 micrograme *în 0,1 ml soluție, corespunzând la 0,1 mg/ml în soluție.

*anticorp monoclonal de tip IgG2, hibrid șoarece - șobolan, produs pe o linie de celule hibrid-hibridom de șoarece-șobolan

Excipienți cu efect cunoscut

O seringă preumplută conține 108 micrograme de polisorbit 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Korjunny este indicat în tratamentul intraperitoneal al ascitelor maligne la adulți cu carcinoame cu molecule de adeziune celulară epitelială (MACEp) pozitive, care nu sunt eligibili pentru continuarea terapiei anticancer sistemice.

4.2 Doze și mod de administrare

Korjunny trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Testarea MACEp

Pozitivitatea MACEp (≥ 400 celule MACEp pozitive/ 10^6 celule de ascită analizate) trebuie evaluată cu ajutorul unui DIV marcat CE cu scopul corespunzător. Dacă nu este disponibil DIV marcat CE, se folosește un test alternativ validat (vezi pct. 5.1).

Doze

Înainte de perfuzia intraperitoneală, se recomandă medicamente pentru tratamentul profilactic al simptomelor eliberării de citokine, și anume medicamente analgezice, antipiretice și non-steroidiene antiflogistice (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Reacțiile adverse la tratamentul cu catumaxomab trebuie abordate terapeutic așa cum este indicat din punct de vedere medical și conform standardului actual de îngrijire.

Schema terapeutică pentru Korjunny cuprinde cele 4 perfuzii intraperitoneale enumerate în tabelul 1.

Tabelul 1 Schema de dozare Korjunny

Numărul perfuziei	Doză	Ziua
1	10 micrograme	0
2	20 micrograme	3
3	50 micrograme	7
4	150 micrograme	10

Pacienții trebuie să rămână sub strictă supraveghere medicală timp de cel puțin 24 de ore după prima perfuzie cu Korjunny. Pentru dozele rămase, pacienții pot fi spitalizați timp de cel puțin 6 ore sau o perioadă mai lungă după administrarea perfuziilor cu Korjunny, conform deciziei medicului curant, pentru a proteja siguranța pacienților.

Intervalul dintre zilele de perfuzare poate fi prelungit conform deciziei medicului curant, dacă este necesar, pentru a reduce la minimum riscul de reacții adverse. Durata totală a tratamentului nu trebuie să depășească 21 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu au fost investigați pacienții cu insuficiență hepatică severă și/sau cu mai mult de 70 % din ficat metastazat și/sau cu tromboză sau obstrucție a venei porte. La acești pacienți, tratamentul cu Korjunny trebuie luat în considerare numai după evaluarea completă a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă nu au fost investigați. La acești pacienți, tratamentul cu Korjunny trebuie luat în considerare numai după evaluarea completă a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Korjunny la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Korjunny trebuie administrat numai în perfuzie intraperitoneală.

Korjunny nu trebuie administrat în bolus intraperitoneal sau pe orice altă cale de administrare. Pentru informații privind sistemul de perfuzare care trebuie utilizat, vezi pct. 6.5.

Korjunny trebuie administrat sub formă de perfuzie intraperitoneală cu viteză constantă, cu un timp de perfuzare de cel puțin 3 ore. În studiile clinice s-au investigat timpi de perfuzare de 3 ore și 6 ore. Pentru administrarea primei dintre cele patru doze se poate lua în considerare un timp de perfuzare de 6 ore, în funcție de starea de sănătate a pacientului.

Precauții care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului

Înainte de administrarea Korjunny, concentratul pentru soluție perfuzabilă se diluează în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Soluția perfuzabilă diluată KORJUNY se administrează intraperitoneal sub formă de perfuzie cu ritm constant, utilizând un sistem cu pompă adecvat.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la proteine murine (șobolan și/sau șoarece).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Korjunny nu trebuie administrat în bolus sau pe oricare altă cale de administrare în afara celei intraperitoneale.

Simptome legate de eliberarea citokinelor (SEC)

Deoarece eliberarea citokinelor pro-inflamatorii și citotoxice este inițiată prin legarea catumaxomabului de celulele imune și de celulele tumorale, s-au raportat foarte frecvent simptome clinice legate de eliberarea citokinelor înainte și după administrarea de catumaxomab, incluzând evenimente de febră, hipotensiune arterială, simptome gastrointestinale, cefalee, mialgie, artralgie, tahicardie, frisoane, simptome respiratorii, simptome cutanate și oboseală.

În pofida premedicației (vezi pct. 4.2 și 5.1), pacienții pot prezenta SEC descrise mai sus, cu o intensitate de până la gradul 4 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de SEC în orice moment. SEC trebuie tratat conform indicațiilor medicale și în conformitate cu standardul actual de îngrijire.

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS)

În timpul și după tratamentul cu catumaxomab s-a raportat cu incidență de cazuri izolate SRIS (cu febră concomitentă, frecvență cardiacă și respiratorie crescută și număr anormal de leucocite). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de SRIS în orice moment. SRIS trebuie tratat conform indicațiilor medicale și în conformitate cu standardul actual de îngrijire.

Infecții acute

Nu se recomandă administrarea de catumaxomab în prezența factorilor care interferează cu sistemul imun, în special infecțiile acute. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție, înainte și după administrarea Korjunny și tratați corespunzător.

Afecțiuni care afectează statusul hemodinamic al pacienților

Controlul medical adecvat al drenajului ascitei constituie o condiție prealabilă a tratamentului cu Korjony, pentru asigurarea stabilității funcțiilor circulatorie și renală. Acesta trebuie să includă drenajul ascitei, cel puțin până la oprirea curgerii spontane sau ameliorarea simptomelor.

Înainte de fiecare perfuzie cu Korjony trebuie evaluate volumul sanguin, proteinemia, tensiunea arterială, pulsul și funcția renală. Afecțiuni cum sunt hipovolemia, hipoproteinemia, hipotensiunea arterială, decompensarea circulatorie și insuficiența renală acută trebuie rezolvate înainte de administrarea fiecărei perfuzii cu Korjony.

Funcția hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. În studiile clinice s-au observat creșteri tranzitorii ale parametrilor hepatici după perfuziile cu catumaxomab, care s-au ameliorat ulterior la majoritatea pacienților, la scurt timp după terminarea ultimei perfuzii cu catumaxomab. În cazuri rare, pot apărea afecțiuni hepatice induse de catumaxomab (DILI - drug induced liver injury) sau hepatită, care pot duce la insuficiență hepatică, inclusiv cu rezultat letal. Pacienții tratați cu Korjony trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta semne de valori crescute ale parametrilor hepatici semnificative clinic.

Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență hepatică severă și/sau cu mai mult de 70 % din ficat metastazat și/sau cu tromboză sau obstrucție a venei porte. Tratamentul cu catumaxomab la acești pacienți trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Catumaxomab nu se elimină pe cale renală. Nu au fost investigați pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. La acești pacienți, tratamentul cu Korjony trebuie luat în considerare numai după o evaluare completă a raportului beneficiu/risc. (vezi pct. 5.2).

Dureri abdominale

Durerea abdominală a fost raportată frecvent ca reacție adversă. Acest efect tranzitoriu este considerat parțial o consecință a căii de administrare intraperitoneale.

Monitorizare

Se recomandă monitorizarea adecvată a pacientului după terminarea perfuziei cu Korjony, cu supraveghere medicală strictă timp de cel puțin 24 de ore după prima perfuzie cu Korjony și timp de cel puțin 6 ore după perfuziile ulterioare.

Starea fizică și indicele de masă corporală (IMC)

În studiul pivot IP-REM-AC-01, nu au fost investigați pacienți cu scor de performanță Karnofsky <60 și un IMC <17 sau > 40 kg/m². Tratarea acestor pacienți cu Korjony se va efectua conform deciziei medicului curant.

Cardul pacientului

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să discute cu pacientul despre riscurile tratamentului cu Korjony. Pacientul trebuie să primească cardul pacientului și să fie instruit să-l aibă la el tot timpul. Cardul pacientului descrie semnele și simptomele frecvente ale SEC și SRIS și conține instrucțiuni cu privire la momentul în care pacientul trebuie să solicite asistență medicală.

Excipient

Acest medicament conține 21,6 micrograme de polisorbitat 80 în fiecare seringă preumplută Korjuny 10 micrograme și 108 micrograme de polisorbitat 80 în fiecare seringă preumplută Korjuny 50 micrograme. Polisorbitații pot provoca reacții alergice.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”. Cantitatea de sodiu administrată per perfuzie este mai mare decât cea conținută în medicament din cauza diluării concentratului cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Se administrează o soluție injectabilă suplimentară de 500 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) înainte de fiecare administrare Korjuny și 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în paralel cu fiecare administrare Korjuny. Vezi pct. 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Korjuny nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea catumaxomabului la femei gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Korjuny nu este recomandat în cursul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă catumaxomabul/metaboliții lui se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Korjuny, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul catumaxomabului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Korjuny are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților care prezintă simptome provocate de perfuzie trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la diminuarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost pirexie (62 %), dureri abdominale (42 %), greață (41 %) și vărsături (38 %). Cele mai grave reacții adverse sunt sindromul de răspuns inflamator sistemic și insuficiența hepatică.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise mai jos rezultă dintr-o analiză integrată cu privire la siguranță, incluzând 11

studii clinice, din care 4 studii la pacienți cu ascită malignă și 7 studii la pacienți cu diferite alte tipuri de cancer. Aceasta include date din perioada principală de studiu randomizată, controlată, din studiul pivot IP-REM-AC-01. Catumaxomabul s-a administrat intraperitoneal la 517 pacienți incluși în analiză: sub formă de perfuzii cu durată de 6 ore la 293 pacienți și sub formă de perfuzii cu durată de 3 ore la 224 pacienți.

În tabelul 2, reacțiile adverse raportate sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat catumaxomab

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție
	Mai puțin frecvente	Candidoză bucală, infecție cutanată, eritem indurat*, herpes simplex*, infecție localizată*, pneumonie*, infecție a căilor urinare*
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucocitoză, limfopenie
	Mai puțin frecvente	Coagulopatie*, leucopenie*, neutropenie*, trombocitopenie*, trombocitemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Sindrom legat de eliberarea de citokine**
	Frecvente	Sindrom de răspuns inflamator sistemic, hipersensibilitate*
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Apetit alimentar scăzut, deshidratare, hipokaliemie, hiponatremie, hipoalbuminemie, hiperglicemie*, hipocalcemie*, hipoproteinemie*
	Mai puțin frecvente	Retenție de lichide*, hipoglicemie, polidipsie, hipomagneziemie*
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate*
	Mai puțin frecvente	Agitație, depresie*
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Sincopă, tremor, parestezie, convulsii*,

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		letargie, neuropatie senzorială periferică*, polineuropatie*, disgeuzie*
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată*
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij*
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie
	Mai puțin frecvente	Tahicardie sinusală, palpitații*, aritmie*, insuficiență cardiacă*
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, bufeuri*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee*, hipoxie, efuziune pleurală*
	Mai puțin frecvente	Embolie pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută*, bronhospasm*, tuse*, sughit*, infiltrare pulmonară*, durere faringolaringiană, detresă respiratorie*, insuficiență respiratorie*, tahipnee*, wheezing*
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală, greață, vărsături, diaree
	Frecvente	Disconfort abdominal, distensie abdominală, durere la nivelul abdomenului superior, boală de reflux gastroesofagian, obstrucție intestinală parțială, flatulență*
	Mai puțin frecvente	Crampe abdominale, xerostomie, ileus paralytic, golire gastrică afectată, rigiditate abdominală*, ascită*, reflux duodenogastric*, tulburare gastrică*, hipomotilitate gastrointestinală*, pirozis*, peritonită*, eructații*, ocluzie a intestinului subțire*,

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		disconfort gastric*, dureri la nivelul abdomenului inferior, hematemeză*, stomatită*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie, colangită*
	Mai puțin frecvente	Hepatită citolitică***, insuficiență hepatică****, colestază*, valori anormale ale testelor funcției hepatice*, hepatită toxică*, icter*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Dermatită alergică, erupție cutanată, eritem, hiperhidroză, prurit
	Mai puțin frecvente	Transpirație nocturnă, urticarie, eritem palmar*, erupție cutanată pruriginoasă*, reacție cutanată
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri de spate, mialgie, artralgie*
	Mai puțin frecvente	Dureri osoase, dureri în flanc*, dureri musculoscheletice*, durere la nivelul extremităților*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Hematurie, proteinurie*
	Mai puțin frecvente	Disurie*, leucociturie, oligurie*, insuficiență renală*, insuficiență renală acută*, durere renală*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Durere pelvină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie, frisoane, oboseală, durere
	Frecvente	Astenie*, inflamație, edem, durere toracică, afecțiune de tip gripal*, stare generală de rău*, edem periferic*
	Mai puțin frecvente	Inflamație la nivelul locului de administrare, durere la

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		locul de inserție a cateterului, sațietate precoce*, extravazare, senzație de frig*, senzație de căldură*, reacție la nivelul locului de injectare *, inflamație a mucoasei*, sete, eritem la locul de inserție a cateterului*, deteriorare generală a sănătății fizice*
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale proteinei C-reactive
	Frecvente	Valori serice crescute ale alanin - aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat - aminotransferazei, valori sanguine crescute ale fosfatazei alcaline, temperatură corporală crescută, valori serice crescute ale gamma-glutamyltransferazei, valoare scăzută a hemoglobinei, număr de neutrofile crescut, proteinemie totală scăzută, greutate scăzută, număr de globule albe crescut, creatinemie crescută*, potasemie scăzută*, valori serice crescute ale enzimelor hepatice *, valori crescute ale procalcitoninei *, uremie crescută, amilazemie crescută*, valori crescute ale creatinin - fosfokinazei *, număr de trombocite crescut*
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale bilirubinemiei conjugate, temperatură corporală scăzută, saturație de oxigen scăzută, valori serice crescute ale

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
		transaminazele, fibrinogenemie crescută*, valori scăzute ale fierului din sânge *, valori crescute ale lactat dehidrogenazei *, tensiune arterială crescută*, celule în urină*, valori serice crescute ale enzime hepatice, valoare scăzută a hematocritului, lipazemie crescută*, valori anormale ale testelor funcției hepatice *, număr scăzut al globulelor roșii *, urobilină prezentă în urină, leucociturie*, timp de tromboplastină activată prelungit*, valori scăzute ale clorurii sanguine *, natremie scăzută*, valori crescute ale acidului uric sanguin *, valoare crescută a raportului normalizat internațional *
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Complicație la nivelulanastomozei*, durere indusă de procedură*, plagă dehiscentă*

* Termenii reacțiilor adverse indicați cu asterisc sunt introduși ca urmare a includerii n=7 studii efectuate în alte indicații decât ascitele maligne (de exemplu, la subiecții cu neoplasme care sunt supuși unei intervenții chirurgicale curative și administrării de catumaxomab în cursul intervenției)

** n=7 evenimente ale sindromului legat de eliberarea de citokine (SEC) au fost raportate în mod specific ca termeni de eveniment la 6 din 517 subiecți tratați fiecare cu catumaxomab în cele 11 studii cuprinse în analiză (categoria de frecvență „frecvent”). Frecvența SEC prezentată în tabelul de mai sus se bazează însă pe analiza retrospectivă a SEC, bazată pe algoritmi, care a fost utilizată în studiul pivot IP-REM-AC- 01, în care algoritmul a luat în considerare diagnosticele de SEC, precum și o combinație de simptome precum febră, hipotensiune arterială, simptome gastrointestinale, cefalee, mialgie, artralgie, tahicardie, frisoane, simptome respiratorii, simptome cutanate și oboesală.

*** n=3 evenimente de hepatită citolitică au fost raportate la 3 subiecți; 2 evenimente au fost însă de intensitate ușoară, iar unul de intensitate moderată, iar toate cele 3 evenimente au fost evaluate ca fiind non-grave.

**** n=5 evenimente de insuficiență hepatică au fost raportate la 3 subiecți; toate evenimentele au fost de intensitate moderată și au fost evaluate ca non-grave. Majoritatea acestor evenimente au constat în valori hepatice/hepatobiliare crescute.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul eliberării de citokine

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC), identificat pe baza apariției simptomelor caracteristice pentru SEC (febră, hipotensiune arterială, simptome gastrointestinale, cefalee, mialgie, artralgie,

tahicardie, frisoane, simptome respiratorii, simptome cutanate și oboșală), în strânsă legătură temporală (febră și cel puțin 2 reacții adverse suplimentare într-un interval de 4 zile). La momentul desfășurării studiului pivot, 72 % din pacienții expuși la catumaxomab (ISS2) au prezentat cel puțin un eveniment advers identificat ca simptome caracteristice ale SEC în timpul sau în decurs de 1 zi după administrarea unei perfuzii de catumaxomab. Întrucât analiza a fost extrem de nespecifică, datele din studiul pivot au fost reanalizate în funcție de un algoritm bazat pe definițiile și ghidurile actuale ale SEC. Pe baza acestei reanalize, 23 % din pacienții tratați cu catumaxomab au prezentat SEC în perioada de studiu principal sau în perioada de trecere a studiului clinic pivot de fază II/III. În majoritatea cazurilor, SEC a fost de gradul 1 sau 2 CTCEA. Din cele 41 de episoade suspectate de SEC, 3 au fost de gradul 1, 27 de gradul 2, 10 de gradul 3, iar 1 de gradul 4. Simptomele legate de eliberarea de citokine pot fi ameliorate sau evitate prin pre-medicație (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS)

SRIS (cu febră concomitentă, frecvență cardiacă și respiratorie crescută și număr anormal de leucocite) a fost raportat la 2 pacienți din 203 pacienți expuși la catumaxomab în studiul pivot (157 în perioada studiului principal, 46 după trecerea de la substanța de control la catumaxomab). La ambii pacienți, SRIS a fost de gradul 4, a necesitat spitalizare/prelungire a spitalizării și a dus la oprirea tratamentului.

Dureri abdominale

La 38,9 % din pacienții din perioada studiului principal din cadrul studiului pivot, durerea abdominală a fost raportată ca reacție adversă, atingând gradul 3 sau mai mare la 8,9 % din pacienți, dar s-a remis ca urmare a tratamentului simptomatic.

Valori ale testelor de laborator hepatice

După administrarea catumaxomabului s-au observat frecvent creșteri tranzitorii ale valorilor enzimelor hepatice [alanin transaminază [ALT], aspartat transaminază [AST], fosfatază alcalină [ALP], gama-glutamyl transferază [GGT]] și bilirubină totală. În general, modificările valorilor parametrilor de laborator nu au fost relevante clinic și au revenit, în cea mai mare parte, la valoarea de referință după încheierea tratamentului. În studiul clinic pivot de fază II/III, 12 pacienți (5,6 %) tratați cu catumaxomab au prezentat creșteri ale valorilor ALT $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN), în combinație cu valori ale bilirubinemiei $> 2 \times$ LSVN. La 2 pacienți din 12, valorile au continuat să crească după terminarea perfuziei, în timp ce la 10 pacienți din 12, valorile crescute au fost reversibile și au prezentat o tendință de remitere la scurt timp după ultima perfuzie cu catumaxomab. Numai în cazul unei creșteri semnificative clinic sau persistente trebuie avute în vedere diagnostice sau terapii suplimentare.

Durata perfuziei

Datele privind durata administrării catumaxomabului în perfuzie timp de 3 ore sunt disponibile din studii privind ascita malignă și din studii privind alte indicații oncologice, în principal cancer ovarian și cancer gastric. Profilul de siguranță al catumaxomab în cazul administrării într-un timp de perfuzare de 3 ore, comparativ cu un timp de perfuzare de 6 ore este în general similar din punct de vedere al tipului, frecvenței și severității reacțiilor adverse. S-a observat o frecvență crescută a unor reacții adverse în asociere cu timpul de perfuzare de 3 ore, și anume frisoane și hipotensiune arterială (gradul 1 sau 2), diaree (toate gradele), oboșală (gradul 1 sau 2), anemie (toate gradele) și efuziune pleurală (gradul 1 sau 2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficii/riscuri al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Dozele mai mari planificate de catumaxomab au fost investigate în studii de creștere treptată a dozei, până la cicluri unice de tratament de catumaxomab cu doze de 10-20-50-200-200 micrograme. În general, efectele observate la doze de catumaxomab mai mari decât doza propusă au corespuns cu reacțiile adverse cunoscute asociate cu administrarea și mecanismul său de acțiune. Valorile de laborator, în special modificările parametrilor hepatici, au arătat creșteri tranzitorii, care au fost dependente de doză și au arătat tendință de acumulare.

Tratament

Nu există niciun antidot pentru catumaxomab. În caz de supradozaj trebuie inițiat tratament simptomatic, conform deciziei medicului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp - medicament, codul ATC: L01FX03

Mecanism de acțiune

Catumaxomabul este un anticorp monoclonal hibrid de șobolan-șoarece, cu funcție triplă, direcționat în mod specific împotriva moleculei de adeziune a celulei epiteliale (MACEp) și antigenului CD3. Antigenul MACEp este exprimat în majoritatea cancerelor, în mod special în carcinoame. CD3 este exprimat de celulele T mature, ca o componentă a receptorului celulelor T. Un al treilea situs funcțional de legare al catumaxomabului în regiunea Fc permite interacțiunea cu celule imunitare accesorii, prin intermediul receptorilor Fc-gama. Datorită proprietăților de legare ale catumaxomabului, celulele tumorale, celulele T și celulele imunitare accesorii ajung în imediată vecinătate. Astfel se induce o reacție imunologică dirijată împotriva celulelor tumorale, care include diferite mecanisme de acțiune, cum sunt activarea celulelor T, citotoxicitate mediată T-celular prin intermediul sistemului granzim/perforin, citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (CCDA), citotoxicitate dependentă de complement (CDC) și fagocitoză. Acest lucru duce la distrugerea celulelor tumorale din cavitatea peritoneală, eliminând astfel o cauză majoră a ascitei maligne.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antitumorală a catumaxomabului a fost demonstrată *in vitro* și *in vivo*. *In vitro* s-a observat distrugerea efectivă a celulelor tumorale, mediată de catumaxomab, pentru celule-țintă cu nivel redus și crescut de exprimare a antigenului MACEp, independent de tipul primar al tumorii. Activitatea antitumorală *in vivo* a catumaxomabului a fost confirmată pe un model de carcinom ovarian la șoarece, compromis din punct de vedere imunologic, la care dezvoltarea tumorii a fost întârziată prin tratamentul intraperitoneal cu catumaxomab și celule mononucleare din sângele periferic uman.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea catumaxomabului a fost evaluată într-un studiu clinic de fază II/III. Acest studiu clinic nu a inclus pacienți de origine non-caucaziană.

IP-REM-AC-01

Un studiu clinic pivot, cu două brațe, randomizat, deschis, de fază II/III, efectuat la 258 de pacienți cu ascită malignă simptomatică indusă de carcinoame MACEp-pozitive, din care 170 au fost

randomizați la tratamentul cu catumaxomab. Prezența celulelor MACEp-pozitive în lichidul ascitei a fost determinată prin testul de imunohistochimie (IHC). Pacienții au fost eligibili pentru înrolare dacă lichidul ascitei conținea ≥ 400 de celule MACEp pozitive/ 10^6 celule ascită analizate. Acest studiu a comparat paracenteza în asociere cu administrarea de catumaxomab, față de paracenteza ca monoterapie (control).

Catumaxomabul a fost administrat pacienților la care terapia standard nu era disponibilă sau nu mai era posibilă și care aveau un status de performanță Karnofsky de cel puțin 60. Catumaxomab a fost administrat sub formă de patru perfuzii intraperitoneale, cu doze crescătoare de 10, 20, 50 și 150 micrograme, în zilele 0, 3, 7 și respectiv 10. În zilele de perfuzie (zilele 0, 3, 7, 10), pacienții au rămas spitalizați timp de cel puțin 24 ore (vezi pct. 4.2).

Dintre pacienții randomizați ($n = 258$), 79 % din pacienți au fost femei (100 % în grupul cu cancer ovarian, 59 % în grupul cu cancer non-ovarian). Vârsta medie a fost de 58,5 ani în stratul de grupul cu cancer ovarian și de 58,8 ani în grupul cu cancer non-ovarian. Pacienții caucazieni au reprezentat 99 % din totalul pacienților. Cele mai frecvente tipuri de cancer în grupul cu cancer non-ovarian au fost cancerul gastric (51 %), urmat de cancer mamar (10 %); alte tipuri de cancer (colon, pancreas, plămâni, endometru, altele) și au fost prezente individual la < 10 % din pacienții din grupul cu cancer non-ovarian.

În acest studiu, criteriul principal final de evaluare al eficacității a fost timpul de supraviețuire în absența puncției; acesta a fost un criteriu principal final compus, definit prin intervalul de timp necesar până la prima puncție terapeutică a ascitei sau până la deces, în funcție de care din ele a apărut mai întâi. În Tabelul 3 sunt prezentate rezultatele timpului de supraviețuire în absența puncției. Estimările Kaplan-Meier pentru supraviețuirea în absența puncției sunt prezentate în figura 1.

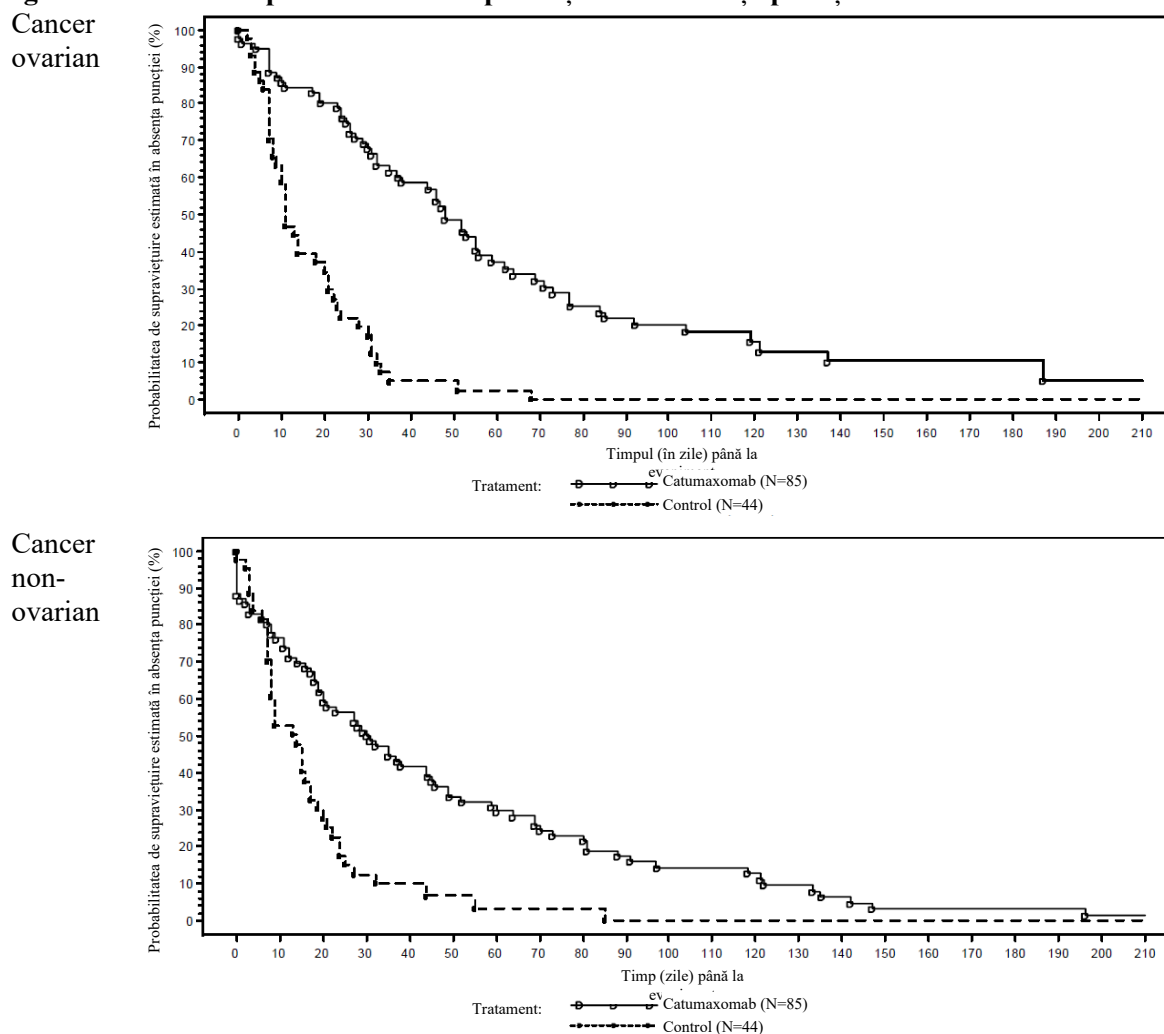
Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea (durata supraviețuirii în absența puncției) ale studiului IP-REM-AC-01

	Cancer ovarian		Cancer non-ovarian	
	Catumaxomab	Control	Catumaxomab	Control
Pacienți, n	85	44	85	44
Pacienți cu eveniment, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [zile], mediană	48	11	30	14
ÎI 95 %	37,59	9,20	20,45	8,17
valoarea p (testul log-rank)	$< 0,0001$		$< 0,0001$	
RR (ÎI 95 %)	Nu s-a calculat		Nu s-a calculat	

Pacienții care au terminat studiul la sfârșitul programat al studiului fără puncție terapeutică au fost cenzurați la data terminării programate a studiului. Pacienții care au întrerupt studiul după randomizare, dar înainte de atingerea criteriului final prin puncție sau deces, au fost cenzurați la data întreruperii premature.

RR: Risc relativ, PuFS (puncture-free survival): supraviețuire în absența puncției

Figura 1 Estimări Kaplan-Meier ale supraviețuirii în absența puncției în studiul IP-REM-AC-01



În comparație cu paracenteza în monoterapie (control), tratamentul cu paracentză și catumaxomab la pacienții cu ascite maligne induse de carcinom cu MACEp pozitive a prelungit supraviețuirea în absența puncției de la 11 la 48 zile la pacientele cu cancer ovarian și de la 14 la 30 zile la pacienții cu cancer non-ovarian.

După încheierea perioadei de studiu principal, pacienții au fost ținuti sub observație până la sfârșitul vieții pentru a se evalua rezultatele asupra supraviețuirii generale. Pacienții la care s-a efectuat paracentză (control) au putut să treacă la paracentză și administrare de catumaxomab după încheierea perioadei de studiu principal; acești pacienți au fost însă considerați pacienți de control, în pofida redistribuirii. Nu s-a înregistrat o înrăutățire a supraviețuirii globale la pacienții tratați cu paracentză și catumaxomab, în comparație cu pacienții la care s-a efectuat paracentză (tabelul 4).

Tabelul 4 Supraviețuirea generală în cazul studiului IP-REM-AC-01

	Paracentză + catumaxomab (N=170)	Paracentză (control)¹ (N=88)
Risc relativ (RR)	0,798	
ÎI 95 % pentru RR	[0,606; 1,051]	
Rata de supraviețuire la 6 luni	27,5 %	17,1 %
Rata de supraviețuire la 1 an	11,4 %	2,6 %
Durata mediană a supraviețuirii totale (zile)	72	71

¹ Pacienții redistribuiți au fost considerați pacienți de control, în pofida trecerii la tratamentul cu paracentză și catumaxomab, aceștia fiind în proporție de 45 de pacienți din 88 (51 %) în brațul de control.

Imunogenitate

Inducerea anticorpilor anti-catumaxomab este un efect intrinsec al anticorpilor monoclonali murini. Datele privind administrarea de catumaxomab derivate din studiul pivot arată că <10 % din pacienți au avut test pozitiv pentru anticorpi anticatumaxomab înainte de a 4-a perfuzie.

Anticorpii anti-catumaxomab erau prezenți la 95 % din pacienți la o lună după ultima perfuzie cu catumaxomab.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Korjuny la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul ascitei maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristicile farmacocinetice ale catumaxomabului în timpul și după administrarea a patru perfuzii intraperitoneale cu doze de catumaxomab de 10, 20, 50 și 150 micrograme, cu o durată de perfuzare de 6 ore au fost investigate la 13 pacienți cu ascită malignă simptomatică, indusă de carcinoame MACEp- pozitive.

Catumaxomabul a fost detectabil în lichidul de ascită și în plasmă. La majoritatea pacienților, concentrațiile au crescut odată cu numărul perfuziilor și dozelor administrate. Concentrațiile plasmatice au avut tendința de scădere după atingerea valorilor maxime, după fiecare doză.

Absorbție

Catumaxomabul se administrează pe cale intraperitoneală și, prin urmare, este disponibil imediat la locul țintă al celulelor maligne din cavitatea peritoneală.

Distribuție

La perfuzarea intraperitoneală, catumaxomabul se distribuie în lichidul ascitei ca loc de acțiune. C_{max} medie și mediană pentru lichidul ascitei a fost de 7 122 și, respectiv, de 3 270 pg/ml.

După administrarea intraperitoneală și legarea de celule țintă din cavitatea peritoneală, catumaxomabul rezidual ajunge în circulația sistemică în formă intactă. Media geometrică a C_{max} plasmatice a fost de 0,5 ng/ml, (interval 0 până la 2,3) și media geometrică a ASC plasmatice a fost de 1,7 ng/ml și zi (interval < LIDC (limită inferioară de cuantificare) de 13,5).

Variabilitatea între subiecți a concentrațiilor de catumaxomab în lichidul de ascită și plasmă a fost mare, din cauza volumului variabil al lichidului de ascite și a sarcinii celulare maligne în cavitatea peritoneală.

Metabolizare și eliminare

Metabolizarea și eliminarea catumaxomabului sunt similare cu cele ale IgG endogen, și anume în principal prin catabolism proteolitic în întregul organism; nu se bazează în principal pe eliminarea renală și hepatică.

Pentru catumaxomabul sistemic, adică catumaxomabul rezidual (care nu se leagă de țintă) care a ajuns în circulație din cavitatea peritoneală, media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică terminal aparent prin eliminare plasmatică ($t_{1/2}$) a fost de 2,5 zile (între 0,7 și 17,5).

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea catumaxomabului la modele animale nu a determinat niciun semn de toxicitate acută anormală sau legată de medicament sau semne de intoleranță locală la locul injectării sau perfuziei.

Aceste constatări au însă o valoare limitată din cauza specificității mari de specie a catumaxomabului.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și toxicitatea asupra dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu (E331)
Acid citric monohidrat (E330)
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După diluare

Soluția preparată pentru perfuzie este stabilă din punct de vedere fizic și chimic timp de 48 ore la 2°–8°C și timp de 24 ore la o temperatură care să nu depășească 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 ore la 2–8°C, cu excepția situației în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (sticlă tip I, siliconată), cu dop cu piston (cauciuc brombutilic) și sistem de blocare tip Luer (polipropilenă siliconată și policarbonat), cu capac fără filet la partea superioară (cauciuc butadien stiren). Este inclusă o canulă.

Korjuny 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

Seringa preumplută conține 0,1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și este ambalată într-o cutie cu un cod de culoare albastră.

Mărime de ambalaj: 3 seringi preumplute și 5 canule

Korjuny 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă

Seringa preumplută conține 0,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și este ambalată într-o cutie cu un cod de culoare roșie.

Mărime de ambalaj: 4 seringi preumplute și 5 canule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa preumplută este pentru o singură utilizare.

Materiale și echipamente necesare pentru diluarea și administrarea Korjuny:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)
- seringi de 50 ml din polipropilenă
- capac pentru seringi de polipropilenă de 50 ml
- tuburi de perfuzie din polietilenă, cu diametru intern de 1 mm și lungime de 150 cm
- valve de perfuzie din policarbonat /conexiuni în formă de Y
- catetere din poliuretan cu strat de silicon
- pompă de perfuzie de precizie

Diluire înainte de administrare

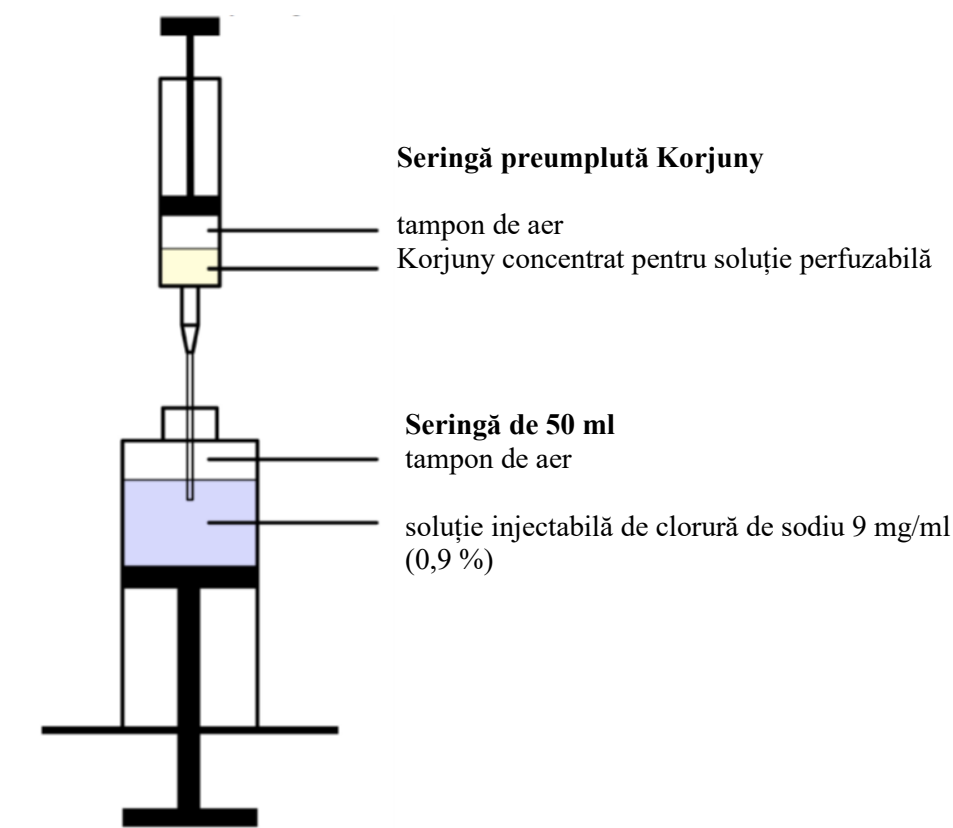
Korjuny trebuie preparat de către personal medical specializat, prin utilizarea unei tehnici aseptice adecvate.

Suprafața externă a seringii preumplute nu este sterilă.

- Se extrage cu o seringă de 50 ml volumul de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) menționat în Tabelul 5.
- Un tampon de aer suplimentar, de cel puțin 3 ml trebuie inclus în seringă de 50 ml.
- Seringa preumplută (seringile preumplute) Korjuny cu concentrația necesară enumerată în tabelul 5 de mai jos se inspectează vizual pentru a depista prezența unor particule străine sau modificări de culoare.
- Cu vârful seringii preumplute îndreptate în sus, se îndepărtează ușor capacul. **Nu** răsuciți și nu rotiți capacul.
- Canula închisă se atașează la seringă preumplută, după care se îndepărtează scutul. Pentru fiecare seringă trebuie folosită o nouă canulă.
- Canula se introduce prin orificiul seringii de 50 ml, astfel încât canula să fie scufundată în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (Figura 2).
Nu administrați seringă pre-umplută Korjuny direct unui pacient.
- Întregul conținut al seringii preumplute se injectează în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Tija pistonului **nu trebuie** trasă înapoi pentru a spăla seringă preumplută, pentru a evita contaminarea și a se asigura că se ejectează volumul corect.
- Pe baza tabelului 5, se repetă etapele anterioare pentru a injecta numărul necesar de seringi preumplute în seringă de 50 ml.
- Seringă de 50 ml se închide cu un capac și se agită ușor pentru a amesteca soluția.
- După îndepărtarea capacului, bulele de aer sunt eliminate din seringă de 50 ml.
- Eticheta autocolantă care se află în interiorul cutiei și pe care este scris textul „Korjuny diluat. Exclusiv pentru administrare intraperitoneală.” trebuie atașată la seringă de 50 ml. Aceasta este o măsură de precauție, care asigură faptul că Korjuny este administrat prin perfuzie numai pe cale intraperitoneală.
- Seringă de 50 ml se introduce în pompa de perfuzie.

Tabelul 5 Numărul de seringi preumplute și volumele necesare pentru prepararea soluției de Korjuny pentru perfuzie intraperitoneală

Perfuzie / doză	Număr seringilor preumplute de 10 micrograme	Număr seringilor preumplute de 50 micrograme	Volumul total de concentrat de Korjuny pentru soluție perfuzabilă	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)	Volumul final rezultat pentru administrare
prima perfuzie / 10 micrograme	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
a doua perfuzie / 20 micrograme	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
a treia perfuzie / 50 micrograme	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
a patra perfuzie / 150 micrograme	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Mod de administrare

Cateterul pentru administrare intraperitoneală trebuie poziționat sub ghidaj ecografic, de către un medic specializat în proceduri de administrare intraperitoneală. Cateterul este utilizat pentru drenajul ascitei și pentru administrarea soluției perfuzabile diluate de Korjuny și a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se recomandă menținerea cateterului în cavitatea abdominală pe întreaga perioadă de tratament. Poate fi îndepărtat în funcție de decizia medicului curant a doua zi după ultima perfuzie.

Înainte de fiecare administrare de Korjuny, lichidul de ascită trebuie drenat cel puțin până la oprirea curgerii spontane sau ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4). În continuare, înainte de fiecare administrare a Korjuny trebuie perfuzată o cantitate de 500 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a facilita distribuția anticorpului în cavitatea abdominală.

Soluția perfuzabilă diluată de Korjuny trebuie administrată intraperitoneal pe parcursul unei perfuzii

cu durata de cel puțin 3 ore, printr-un sistem de pompă de perfuzie cu viteză constantă, conform descrierii de mai jos:

- Tubul de perfuzie conectat la pompa de precizie este umplut în prealabil cu soluția perfuzabilă diluată de Korjuny.
- Tubul de perfuzie se conectează la conexiunea Y.
- La fiecare administrare a soluției de Korjuny se administrează în paralel în perfuzie 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), printr-o valvă de perfuzie sau o conexiune în formă de Y, în derivația pentru perfuzie a cateterului.
- Viteza de perfuzare a pompei trebuie reglată în funcție de volumul care trebuie administrat și de timpul de perfuzare programat.
- Când seringă cu capacitatea de 50 ml care conține soluția perfuzabilă diluată de Korjuny este goală, se înlocuiește cu o seringă cu capacitatea de 50 ml care conține 20 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a elimina volumul mort în derivația pentru perfuzare (aproximativ 2 ml) în condiții nemodificate. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) rămasă poate fi eliminată.
- Cateterul se menține închis până la următoarea perfuzie.
- În ziua următoare ultimei perfuzii se efectuează un drenaj al ascitei, până când se oprește curgerea spontană. Ulterior, cateterul poate fi îndepărtat.

Eliminare

Nu sunt prevăzute cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Wuerttemberg

Germania

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la orice modificare a sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsură suplimentară de reducere la minimum a riscurilor**

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Korjuny, toți

pacienții/persoanele care au grijă de pacienți care urmează să utilizeze catumaxomab au acces la/primesc cardul pacientului, care va informa și explica pacienților riscurile sindromului de eliberare de citokine (SEC) și ale sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS). Cardul pacientului include, de asemenea, un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul cu privire la faptul că pacientul este tratat cu catumaxomab.

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje esențiale:

- O descriere a semnelor și simptomelor principale ale sindromului de eliberare a citokinelor/sindromului de răspuns inflamator sistemic.
- descrierea situațiilor în care se poate solicita asistență medicală de urgență din partea furnizorului de servicii medicale sau ajutor de urgență, în cazul în care apar semne și simptome ale sindromului de eliberare de citokine/sindromului de răspuns inflamator sistemic.
- Datele de contact ale medicului curant care face prescripția.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Korjuny 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

O seringă preumplută conține 10 micrograme de catummaxmab în 0,1 ml soluție, ceea ce corespunde la 0,1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile. [Vezi prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Concentrat pentru soluție perfuzabilă](#)
3 seringi preumplute
5 canule sterile

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru utilizare intraperitoneală, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10 PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1826/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Korjuny 10 micrograme concentrat steril
catumaxomab
Numai pentru utilizare intraperitoneală, după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Korjuny 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă
catumaxomab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

O seringă preumplută conține 50 micrograme de catumaxomab în soluție 0,5 ml, ceea ce corespunde la 0,1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, acid citric monohidrat, polisorbat 80, apă pentru injecții. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
4 seringi preumplute
5 canule sterile

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru utilizare intraperitoneală, după
diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10 PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1826/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Korjuny 50 micrograme concentrat steril
catumaxomab
Numai pentru utilizare intraperitoneală, după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

**TEXT DE ATENȚIONARE PENTRU AUTOCOLANTUL DETAȘABIL CARE TREBUIE
LIPIT PE SERINGA DE 50 ML CARE CONȚINE SOLUȚIA PERFUZABILĂ KORJUNY
DILUATĂ**

(Componentă a ambalajului secundar)

Korjuny diluat.

Numai pentru administrare intraperitoneală.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Korjunny 10 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă **Korjunny 50 micrograme concentrat pentru soluție perfuzabilă** catumaxomab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Korjunny și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Korjunny
3. Cum se utilizează Korjunny
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Korjunny
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Korjunny și pentru ce se utilizează

Korjunny conține substanța activă catumaxomab. Catumaxomab este un anticorp monoclonal, un tip de proteină care se leagă de o țintă de pe suprafața celulelor canceroase. Această țintă se numește moleculă de aderență celulară epitelială (MACEp) și se găsește pe suprafața diferitelor tipuri de celule canceroase. Este prezentă și pe celulele canceroase din lichidul de ascită. Ascita malignă este acumularea de lichid care conține celule canceroase în abdomenul pacienților cu cancer.

Catumaxomab activează celulele sistemului imunitar (care face parte din mecanismul natural de apărare al organismului) pentru a distruge celulele canceroase.

Korjunny se utilizează pentru tratarea ascitei maligne la adulți, când tratamentul standard al cancerului nu mai este posibil.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Korjunny

Nu utilizați Korjunny dacă sunteți

- alergic la catumaxomab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- sunteți alergic la proteine de șobolan și/sau șoarece

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Korjunny sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți:

- semne ale unei afecțiuni numite sindrom de eliberare a citokinelor. Aceasta este o reacție imună gravă, cu simptome precum febră, tensiune arterială mică, frisoane, dificultăți la respirație,

oboseală, dureri de cap, bătaii rapide ale inimii și valori crescute de enzime hepatice în sânge. Vă rugăm să luați în considerare instrucțiunile furnizate pe cardul dumneavoastră de pacient, cum ar fi momentul în care trebuie să solicitați asistență medicală. Înainte de fiecare perfuzie cu Korjuny, vi se pot administra medicamente care ajută la reducerea posibilelor reacții adverse ale sindromului de eliberare de citokine.

- semne ale așa-numitului sindrom de răspuns inflamator sistemic. Semnele posibile sunt febră, bătaii mai rapide ale inimii, respirație mai rapidă și număr anormal de leucocite. Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre aceste semne și luați în considerare instrucțiunile furnizate în cardul dumneavoastră de pacient.
- o infecție sau semne ale unei infecții, de exemplu senzație de căldură, febră, frisoane sau tremurături, dureri în gât sau ulceratii la nivelul gurii. Infecția va fi tratată înainte de a vi se administra Korjuny.
- volum mic de sânge, cu simptome precum mâini și picioare reci, stare de confuzie, dificultăți la urinare, bătaii rapide ale inimii sau slăbiciune;
- simptome de niveluri scăzute de proteine în sânge, cum ar fi slăbiciune, dificultăți la respirație sau retenție de lichide
- tensiune arterială mică, cu simptome cum ar fi amețeală, stare de leșin sau slăbiciune;
- probleme cu ficatul, inclusiv un cheag de sânge sau obstrucție a venei porte (un vas de sânge care transportă către ficat sângele din intestine, splină, pancreas și vezica biliară)
- probleme cu rinichii

Teste și verificări

- Înainte de a vi se administra Korjuny, medicul dumneavoastră va controla condițiile care pot afecta fluxul sanguin. Acestea vor cuprinde teste pentru volumul de sânge, concentrația proteinelor sanguine, tensiunea arterială, pulsul și funcția renală.
- În timpul sau după perfuzia cu Korjuny puteți avea reacții legate de perfuzie. Uneori, acestea pot fi severe, cu simptome precum febră, tensiune arterială mică, frisoane, dureri de cap, greață, vărsături, dureri de mușchi și articulații, bătaii foarte rapide ale inimii și dificultate la respirație. Se recomandă ca medicul dumneavoastră să vă țină sub observație timp de cel puțin 24 ore după prima perfuzie și cel puțin 6 de ore după fiecare perfuzie ulterioară.
- De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize pentru a vă verifica funcția hepatică în timpul tratamentului cu Korjuny.

Copii și adolescenți

Korjuny nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente și Korjuny

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Korjuny nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode de contracepție.

Efectele Korjuny asupra fătului nu sunt cunoscute și nu poate fi exclus un risc pentru un nou născut/copil.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să folosiți metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Korjuny.

Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Nu se știe dacă catumaxomab trece în laptele matern. Pot exista riscuri pentru nou-născuți/sugari alăptați la sân. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru sfaturi în cazul în care alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți reacții adverse, cum sunt amețeli sau reacții adverse legate de perfuzie, în timpul sau după administrare.

Korjunny conține polisorbate 80 și sodiu

Acest medicament conține 21,6 micrograme de polisorbate 80 în fiecare seringă preumplută Korjunny 10 micrograme și 108 micrograme de polisorbate 80 în fiecare seringă preumplută Korjunny 50 micrograme. Polisorbati pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreo alergie cunoscută.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Cantitatea de sodiu administrată per perfuzie este mai mare decât cea conținută în medicament, din cauza diluării concentratului cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Se administrează o soluție injectabilă suplimentară de 500 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) înainte de fiecare administrare Korjunny și 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în paralel cu fiecare administrare Korjunny.

3. Cum se utilizează Korjunny

Vi se va administra Korjunny sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în tratamentul cancerului.

Înainte de începerea și în timpul tratamentului este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru a reduce febra, durerea sau inflamația provocate de Korjunny.

Korjunny se administrează sub formă de perfuzie în cavitatea abdominală, timp de cel puțin 3 și maximum 6 ore.

Vi se vor administra 4 perfuzii, care urmează un program de creștere a dozei: 10, 20, 50 și 150 micrograme. Perfuziile sunt separate de cel puțin 2 zile calendaristice fără perfuzie. De exemplu, vi se va administra o perfuzie în zilele 0, 3, 7 și 10. Medicul dumneavoastră poate decide însă să prelungească perioada dintre perfuzii, pentru a reduce riscul de reacții adverse. Întreaga perioadă de tratament nu trebuie să depășească în total 21 de zile.

Se introduce un cateter în cavitatea abdominală pentru întreaga perioadă de tratament, până în ziua următoare ultimei perfuzii.

După prima perfuzie Korjunny, medicul dumneavoastră vă va monitoriza timp de cel puțin 24 ore pentru reacțiile legate de perfuzie și timp de cel puțin 6 ore după fiecare perfuzie ulterioară.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele **reacții adverse grave**:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- **reacții adverse asociate cu perfuzia**

În timpul și după administrarea perfuziei cu Korjunny, pacienții pot avea reacții adverse asociate cu perfuzia. Acestea includ simptome precum febră, tensiune arterială mică, frisoane, dureri de cap, greață, vărsături, dureri musculare și articulare. De asemenea, poate provoca bătăi rapide ale inimii, dificultăți la respirație, simptome pe piele și oboseală. Aceste simptome apar în

principal în decurs de 24 de ore de la perfuzie și pot pune viața în pericol. Aceste reacții adverse necesită tratament imediat.

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare reducerea vitezei de perfuzare a Korjuny sau administrarea unui tratament suplimentar pentru a reduce simptomele grave.

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- sindromul de răspuns inflamator, numit sindrom de eliberare de citokine – vezi pct. 2, „Atenționări și precauții”
- greață, vărsături, diaree
- durere abdominală
- febră, frisoane, oboseală, durere
- concentrații crescute în sânge ale proteinei C-reactive (un marker al inflamației);

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții
- număr scăzut de globule roșii
- număr crescut de globule albe sau globule albe specifice numite neutrofile
- lipsa anumitor globule albe numite limfocite
- sindrom de răspuns inflamator sistemic – vezi pct. 2, „Atenționări și precauții”
- hipersensibilitate
- scădere a poftei de mâncare
- deshidratare
- concentrație mică a sodiului, potasiului sau calciului în sânge
- concentrație crescută de zahăr din sânge
- concentrație scăzută de proteine din sânge, cum ar fi albumina
- anxietate
- amețeli
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mică sau mare
- înroșire trecătoare a feței, bufeuri
- disconfort abdominal, flatulență
- arsuri gastrice
- durere în etajul abdominal superior
- ocluzie parțială a intestinului
- concentrație crescută a bilirubinei în sânge, o substanță de culoare galbenă rezultată din descompunerea pigmentului din sânge
- inflamație a canalului biliar
- inflamație alergică a pielii
- erupții pe piele, înroșire a pielii, mâncărimi
- transpirație excesivă
- dureri de spate, dureri musculare, dureri articulare
- sânge în urină, exces de proteine în urină
- slăbiciune
- durere în piept
- inflamație
- umflare a țesuturilor cauzată de lichidul în exces
- afecțiuni asemănătoare gripei
- stare proastă
- acumulare de lichid în brațe și/sau picioare
- oxigenare insuficientă a întregului organism sau a unei regiuni din organism
- dificultăți la respirație, lichid în regiunea pieptului
- valori crescute ale enzimelor hepatice, cum ar fi alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, fosfataza alcalină, gama-glutamyltransferaza

- temperatură corporală crescută
- concentrații crescute în sânge de uree, procalcitonină, amilază, creatinin - fosfatază care este produsul de descompunere al creatininei din țesutul muscular
- valoare scăzută a pigmentului din globulele roșii
- număr crescut de trombocite în sânge
- scădere a concentrației totale de proteine
- scădere în greutate

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- stomatită
- infecție a pielii
- inflamație a țesutului gras de sub piele, cu apariție de noduli la nivelul pielii de pe gambe
- infecție cu herpes simplex, infecție localizată, infecție a căilor urinare
- inflamare a plămânilor
- scădere a numărului de trombocite din sânge, reducere a coagulării sângelui
- lipsă de globule albe, cum sunt neutrofilele
- concentrație scăzută a zahărului din sânge
- concentrație scăzută de magneziu în sânge
- retenție de lichid
- neliniște, depresie
- senzații anormale, cum ar fi înțepături, furnicături sau mâncărimi
- tulburări senzoriale la nivelul mâinilor sau picioarelor, cauzate de leziuni ale nervilor
- tulburare a nervilor, care afectează simultan mai mulți nervi de la nivelul brațelor și/sau picioarelor
- leșin, letargie
- tremor necontrolabil, convulsie
- modificări ale gustului
- vedere încețoșată
- senzație de bătăi rapide ale inimii, bătăi neregulate ale inimii
- insuficiență cardiacă
- blocarea unei artere pulmonare
- dificultăți la respirație, spasme la nivelul mușchilor de la nivelul bronșiilor
- tuse, sughit
- migrare a celulelor inflamatorii sau a celulelor tumorale în țesutul pulmonar, insuficiență pulmonară
- durere de gât și laringe
- respirație mai rapidă, respirație șuierătoare
- crampe anormale
- gură uscată
- lipsă a mișcărilor intestinelor
- reducere a golirii stomacului
- durere în abdomenul inferior
- rigiditate abdominală
- acumulare de lichid în cavitatea abdominală
- reflux al bilei din prima secțiune a intestinului mic în stomac
- tulburări ale stomacului
- reducere a mișcărilor stomacului și intestinelor
- inflamare a membranei care căptușește cavitatea abdominală și acoperă organele abdominale
- eructații
- obstrucție a intestinului subțire
- disconfort la nivelul stomacului
- vărsături cu sânge
- inflamație a mucoasei din interiorul gurii
- inflamație hepatică însoțită de distrugerea celulelor, inflamație hepatică indusă de medicament

- insuficiență hepatică
- reducere a debitului biliar
- funcție hepatică anormală
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor cauzată de probleme hepatice
- transpirații nocturne
- înroșire a palmelor, erupție trecătoare pe piele și alte reacții ale pielii
- dureri de oase, dureri în flanc
- dureri care afectează mușchii și scheletul, dureri la nivelul brațelor și picioarelor
- urinare dureroasă și dificilă, scădere a cantității de urină produse
- creșterea numărului de globule albe în urină
- insuficiență renală, dureri renale
- inflamație la nivelul locului de administrare
- durere la locul de inserție a cateterului, scurgere de lichid
- senzație de sătul după foarte puțină mâncare
- senzație de frig sau căldură
- reacție la nivelul locului de injectare
- inflamație a stratului care secretă mucozități
- sete
- înroșire a pielii la locul de inserție a cateterului
- deteriorare generală a stării de sănătate
- durere pelvină
- valori anormale ale testelor funcției ficatului, valori crescute ale enzimelor hepatice
- valori crescute ale enzimelor hepatice numite transaminaze
- scădere a saturației de oxigen în sânge
- concentrații sanguine crescute de bilirubină conjugată, acid uric, fibrinogen, lactat dehidrogenază, lipază
- scădere a concentrațiilor din sânge de fier, clorură
- scădere a temperaturii corporale
- scădere a procentului de celule sanguine din volumul sanguin
- urobilină în urină
- celule în urină, inclusiv globule albe
- timp de tromboblastină activat prelungit – un test de control al coagulării sângelui
- creștere a valorii raportului normalizat internațional, ceea ce arată că sângele se coagulează prea lent
- probleme în timpul administrării: durere, dezlipire a marginilor adiacente ale plăgii, complicații anastomotice (de exemplu, sângerare sau scurgere la nivelul conexiunilor între vase sau organe tubulare)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Korjuny

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Korjunny

- Substanța activă este catumaxomab.
O seringă preumplută Korjunny 10 micrograme conține 10 micrograme de catumaxomab în 0,1 ml de concentrat, ceea ce corespunde la 0,1 mg/ml.
O seringă preumplută Korjunny 50 micrograme conține 50 micrograme de catumaxomab în 0,5 ml concentrat, echivalentul a 0,1 mg/ml.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu (E331), acid citric monohidrat (E330), polisorbat 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2, „Korjunny conține polisorbat 80 și sodiu”.

Cum arată Korjunny și conținutul ambalajului

Korjunny este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) limpede și incolor, disponibil în seringi preumplute din sticlă cu capac.

Mărimile de ambalaj sunt prezentate mai jos:

- Korjunny 10 micrograme: 3 seringi preumplute și 5 canule într-o cutie de carton cu un cod de culoare albastră
- Korjunny 50 micrograme: 4 seringi preumplute și 5 canule într-o cutie de carton cu un cod de culoare roșu

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Materiale și echipamente necesare pentru diluarea și administrarea Korjunny

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)
- seringi de 50 ml din polipropilenă
- capac pentru seringi de polipropilenă de 50 ml
- tuburi de perfuzie din polietilenă cu diametru intern de 1 mm și lungime de 150 cm

- valve de perfuzie din policarbonat /conexiuni în formă de Y
- catetere din poliuretan cu strat de silicon
- pompă de perfuzie de precizie

Diluarea înainte de administrare

Korjony trebuie preparat de către personal medical specializat, prin utilizarea unei tehnici aseptice adecvate..

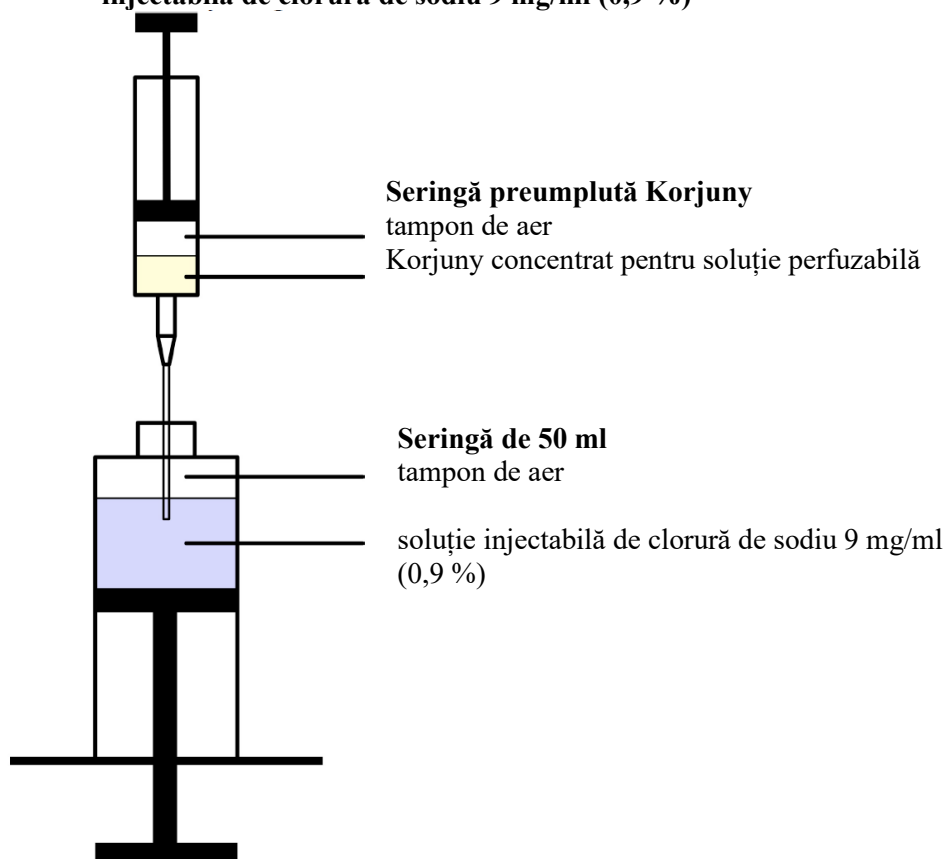
Suprafața exterioară a seringii preumplute nu este sterilă.

- Volumul soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) indicat în tabel se extrage cu o seringă de 50 ml.
- Un tampon de aer suplimentar, de cel puțin 3 ml trebuie inclus în seringă de 50 ml.
- Seringa preumplută (seringile preumplute) Korjony cu concentrația necesară enumerată în tabel este inspectată vizual pentru a depista prezența de particule străine sau modificări de culoare.
- Cu vârful seringii preumplute îndreptate în sus, se îndepărtează ușor capacul. **Nu** răsuciți și nu rotiți capacul.
- Se atașează canula prevăzută la seringă preumplută și se îndepărtează scutul. Pentru fiecare seringă se folosește o nouă canulă.
- Canula se introduce prin deschiderea seringii de 50 ml, astfel încât canula să fie scufundată în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (figură).
Nu administrați seringă preumplută Korjony direct unui pacient.
- Întregul conținut al seringii preumplute se injectează în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
Tija pistonului **nu** trebuie retrasă pentru a clăti seringă preumplută, pentru a evita contaminarea și a vă asigura că este utilizat volumul corect.
- Pe baza tabelului, se repetă etapele anterioare pentru a injecta numărul necesar de seringi preumplute în seringă de 50 ml.
- Seringă de 50 ml trebuie acoperită cu un capac și agitată ușor pentru a amesteca soluția.
- După îndepărtarea capacului, se elimină orice bulă(e) de aer din seringă de 50 ml.
- Eticheta autocolantă care este furnizată în interiorul cutiei, afișând textul „Korjony diluat. Exclusiv pentru administrare intraperitoneală.” trebuie atașată la seringă de 50 ml. Aceasta este o măsură de precauție, care asigură faptul că Korjony este administrat prin perfuzie numai pe cale intraperitoneală.
- Seringă de 50 ml se introduce în pompa de perfuzie.

Tabelul Numărul de seringi preumplute și volumele necesare pentru prepararea soluției de Korjony pentru perfuzie intraperitoneală

Perfuzie/doză	Număr seringilor preumplute de 10 micrograme	Număr seringilor preumplute de 50 micrograme	Volumul total de concentrat de Korjony pentru soluție perfuzabilă	Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)	Volumul final pentru administrare
prima perfuzie / 10 micrograme	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
a doua perfuzie / 20 micrograme	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
a treia perfuzie / 50 micrograme	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
a patra perfuzie / 150 micrograme	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Figura Transferul de Korjunny de la seringă preumplută la seringă de 50 ml care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)



Soluția perfuzabilă preparată este stabilă fizic și chimic timp de 48 de ore la 2 °C-8 °C și timp de 24 de ore la o temperatură care nu depășește 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 de ore la 2 °C-8 °C, cu excepția situației în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Mod de administrare

Cateterul pentru administrare intraperitoneală trebuie poziționat sub ghidaj ecografic, de către un medic specializat în proceduri de administrare intraperitoneală. Cateterul este utilizat pentru drenajul ascitei și pentru administrarea soluției perfuzabile diluate de Korjunny și a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se recomandă ca cateterul să rămână în cavitatea abdominală pe parcursul întregii perioade de tratament. Acesta poate fi îndepărtat pe baza deciziei medicului curant în ziua următoare ultimei perfuzii.

Înainte de fiecare administrare de Korjunny, lichidul de ascită trebuie drenat până la încetarea curgerii spontane sau ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4). Ulterior, înainte de fiecare administrare Korjunny, se perfuzează 500 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a sprijini distribuția anticorpului în cavitatea abdominală.

Soluția perfuzabilă Korjunny diluată este administrată intraperitoneal, într-un timp de perfuzie de cel puțin 3 ore, printr-un sistem de pompă de perfuzie cu viteză constantă, după cum urmează:

- Tubul de perfuzie conectat la pompa de precizie este umplut în prealabil cu soluția perfuzabilă diluată de Korjunny.
- Tubul de perfuzie se conectează la conexiunea în Y.
- La fiecare administrare a soluției de Korjunny se administrează în paralel în perfuzie 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), printr-o valvă de perfuzie sau o conexiune în formă de Y, în derivația pentru perfuzie a cateterului.
- Viteza de perfuzare a pompei trebuie reglată în funcție de volumul care trebuie administrat și de

timpul de perfuzare programat.

- Când seringă cu capacitatea de 50 ml care conține soluția perfuzabilă diluată de Korjuny este goală, se înlocuiește cu o seringă cu capacitatea de 50 ml care conține 20 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) perfuzabilă pentru a elimina volumul mort în derivația pentru perfuzare (aproximativ 2 ml) în condiții nemodificate. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) rămasă poate fi eliminată.
- Cateterul se menține închis până la următoarea perfuzie.
- În ziua următoare ultimei perfuzii se efectuează un drenaj al ascitei, până când se oprește curgerea spontană. Ulterior, cateterul poate fi îndepărtat.

Eliminare

Nu sunt prevăzute cerințe speciale.