

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Korjunny 10 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok
Korjunny 50 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Korjunny 10 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 mikrogramů katumaxomabu* v 0,1 ml roztoku, což odpovídá 0,1 mg/ml.

*hybridní potkaní-myší IgG2 monoklonální protilátka produkovaná potkaní-myší buněčnou linií hybrid-hybridom

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 21,6 mikrogramů polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Korjunny 50 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mikrogramů katumaxomabu* v 0,5 ml roztoku, což odpovídá 0,1 mg/ml.

*hybridní potkaní-myší IgG2 monoklonální protilátka produkovaná potkaní-myší buněčnou linií hybrid-hybridom

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 108 mikrogramů polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)
Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Korjunny je indikován k intraperitoneální léčbě maligního ascitu u dospělých s karcinomy pozitivními na epiteliální buněčné adhezni molekuly (epithelial cellular adhesion molecule, EpCAM), kteří nejsou způsobilí k další systémové protinádorové léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Korjunny musí být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním

protinádorových léčivých přípravků.

Testování EpCAM

EpCAM pozitivita (≥ 400 EpCAM pozitivních buněk / 10^6 v rámci analyzovaných buněk ascitu) má být hodnocena pomocí zdravotnického prostředku pro *in vitro* diagnostiku s označením CE určeného k tomuto účelu. Pokud není k dispozici zdravotnický prostředek pro *in vitro* diagnostiku s označením CE, je třeba použít alternativní validovaný test (viz bod 5.1).

Dávkování

Před intraperitoneální infuzí se doporučuje podat léky k profylaktické léčbě příznaků z uvolnění cytokinů, včetně analgetik, antipyretik a nesteroidních antiflogistik (viz body 4.4 a 5.1). Nežádoucí účinky léčby katumaxomabem je třeba léčit podle lékařské indikace a v souladu se současným standardem péče.

Dávkovací schéma přípravku Korjony zahrnuje čtyři intraperitoneální infuze uvedené v tabulce 1.

Tabulka 1 Dávkovací schéma přípravku Korjony

Číslo infuze	Dávka	Den
1	10 mikrogramů	0
2	20 mikrogramů	3
3	50 mikrogramů	7
4	150 mikrogramů	10

Pacienti mají zůstat pod pečlivým lékařským dohledem nejméně 24 hodin po první infuzi přípravku Korjony. U zbývajících dávek mají být pacienti po infuzi přípravku Korjony hospitalizováni nejméně 6 hodin nebo déle podle uvážení ošetřujícího lékaře, aby byla zajištěna bezpečnost pacienta.

Interval mezi jednotlivými dny infuze může být podle uvážení ošetřujícího lékaře prodloužen, aby se minimalizovalo riziko nežádoucích účinků. Celková délka léčby nesmí přesáhnout 21 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater a/nebo s metastázami na více než 70 % jater a/nebo s trombózou/obstrukcí portální žíly nebyli studováni. Léčbu těchto pacientů přípravkem Korjony je třeba zvážit až po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni. Léčbu těchto pacientů přípravkem Korjony je třeba zvážit až po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Korjony u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Korjony se musí podávat pouze intraperitoneální infuzí.

Přípravek Korjony se nesmí podávat jako intraperitoneální bolus ani jinou cestou podání. Informace o perfuzním systému, který je třeba použít, viz bod 6.5.

Přípravek Korjony musí být podáván intraperitoneální infuzí s konstantní rychlostí, a to po dobu

nejméně 3 hodin. V klinických studiích byly zkoumány infuze podávané po dobu 3 a 6 hodin. U první ze čtyř dávek lze v závislosti na zdravotním stavu pacienta zvážit podávání infuze po dobu 6 hodin.

Opatření, která je nutno učinit před podáním léčivého přípravku

Před podáním přípravku Korjunny se koncentrát pro infuzní roztok naředí v injekčním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Naředěný infuzní roztok přípravku KORJUNY se podává intraperitoneální infuzí s konstantní rychlostí pomocí vhodného systému infuzní pumpy.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na myši (potkaní a/nebo myši) proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Korjunny se nesmí podávat formou bolusu nebo jinak než intraperitoneálně.

Příznaky související s uvolněním cytokinů (syndrom z uvolnění cytokinů; CRS, cytokine release syndrome)

Vzhledem k tomu, že uvolňování prozánětlivých a cytotoxických cytokinů je iniciováno vazbou katumaxomabu na imunitní a nádorové buňky, byly během podávání katumaxomabu a po něm hlášeny klinické příznaky související s uvolněním cytokinů, včetně horečky, hypotenze, gastrointestinálních příznaků, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, tachykardie, zimnice, respiračních příznaků, kožních příznaků a únavy.

Navzdory premedikaci (viz body 4.2 a 5.1) se u pacientů může vyskytnout výše popsáný CRS až stupně 4 (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, že mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich kdykoli objeví známky nebo příznaky CRS. CRS je třeba léčit podle lékařské indikace a v souladu se současným standardem péče.

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS, systemic inflammatory response syndrome)

Během léčby katumaxomabem a po ní byly hlášeny ojedinělé případy SIRS (při současném výskytu horečky, zvýšené srdeční a dechové frekvence a abnormálního počtu leukocytů). Pacienty je třeba poučit, že mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich kdykoli objeví známky nebo příznaky SIRS. SIRS je třeba léčit podle lékařské indikace a v souladu se současným standardem péče.

Akutní infekce

V případě přítomnosti faktorů narušujících imunitní systém, zejména akutních infekcí, se podávání katumaxomabu nedoporučuje. Pacienty je třeba sledovat, zda se u nich neobjeví známky a příznaky infekce před podáním přípravku Korjunny a po něm, a je třeba je náležitým způsobem léčit.

Stavy ovlivňující hemodynamický stav pacientů

Nezbytným předpokladem léčby přípravkem Korjunny jsou náležitá léčebná opatření týkající se drenáže ascitu, která mají zajistit stabilní funkci oběhového systému a ledvin. Tato opatření musí zahrnovat alespoň drenáž ascitu až do zastavení spontánního toku nebo úlevy od příznaků.

Před každou infuzí přípravku Korjunny je třeba posoudit objem krve, krevní proteiny, krevní tlak, tep a funkci ledvin. Je nezbytné, aby před každou infuzí přípravku Korjunny odezněly stavy, jako je hypovolemie, hypoproteinemie, hypotenze, oběhová dekompenzace a akutní porucha funkce ledvin.

Funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. V klinických studiích bylo po infuzích katumaxomabu pozorováno přechodné zvýšení jaterních parametrů, které se následně u většiny pacientů krátce po ukončení poslední infuze katumaxomabu opět snížilo. Ve vzácných případech může dojít k polékovému poškození jater (DILI, drug induced liver injury) vyvolanému katumaxomabem nebo k hepatitidě, jež mohou vést k selhání jater, včetně úmrtí. U pacientů léčených přípravkem Korjunny je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky klinicky významného zvýšení jaterních parametrů.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater a/nebo s metastázami na více než 70 % objemu jater a/nebo s trombózou/obstrukcí portální žíly nebyli studováni. Léčbu těchto pacientů katumaxomabem je třeba zvážit až po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Katumaxomab není vylučován ledvinami. Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni. Léčbu těchto pacientů přípravkem Korjunny je třeba zvážit až po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik (viz bod 5.2).

Bolest břicha

Jako nežádoucí účinek byla často hlášena bolest břicha. Tento přechodný účinek je považován za částečný důsledek intraperitoneální cesty podání.

Sledování

Po ukončení infuze přípravku Korjunny se doporučuje odpovídající sledování pacienta za pečlivého lékařského dohledu po dobu nejméně 24 hodin po první infuzi přípravku Korjunny a nejméně 6 hodin po následujících infuzích.

Výkonnostní stav a index tělesné hmotnosti (BMI, body mass index)

V pilotní studii IP-REM-AC-01 nebyli studováni pacienti s výkonnostním skóre dle Karnofského < 60 a s BMI < 17 nebo > 40 kg/m². Léčba těchto pacientů přípravkem Korjunny je na uvážení ošetřujícího lékaře.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem Korjunny. Pacientovi je třeba vydat kartu pacienta a poučit jej, že ji má mít neustále při sobě. Karta pacienta popisuje běžné známky a příznaky CRS a SIRS a pacienta instruuje, kdy má vyhledat lékařskou pomoc.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,6 mikrogramu polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce přípravku Korjunny 10 mikrogramů a 108 mikrogramů polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce přípravku Korjunny 50 mikrogramů. Polysorbáty mohou vyvolávat alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Množství sodíku podávaného v jedné infuzi je vyšší než množství obsažené v léčivém přípravku v důsledku naředění koncentráту injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Před každým podáním přípravku Korjunny se podá dalších 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a současně s každým podáním přípravku Korjunny se podá 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Viz bod 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Korjunny se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání katumaxomabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou dostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku Korjunny se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se katumaxomab a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Korjunny.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku katumaxomabu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Korjunny má na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje malý vliv.

Pacientům s příznaky spojenými s infuzí je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly pyrexie (62 %), bolest břicha (42 %), nauzea (41 %) a zvracení (38 %). Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou syndrom systémové zánětlivé odpovědi a selhání jater.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou odvozeny z integrované analýzy bezpečnosti na základě jedenácti studií, včetně čtyř studií u pacientů s maligním ascitem a sedmi studií u pacientů s různými jinými nádorovými onemocněními. Zahrnuje údaje z hlavního období pivotní studie IP-REM-AC-01, kdy byla studie randomizovaná a kontrolovaná. Z 517 pacientů zahrnutých do analýzy byl 293 pacientům podáván katumaxomab intraperitoneální infuzí po dobu 6 hodin a 224 pacientům byl katumaxomab podáván intraperitoneální infuzí po dobu 3 hodin.

V tabulce 2 jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Seskupení podle frekvence jsou definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených katumaxomabem

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	časté	infekce
	méně časté	orální kandidóza, kožní infekce, erythema induratum*, herpes simplex*, lokální infekce*, pneumonie*, infekce močových cest*
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	anémie, leukocytóza, lymfopenie
	méně časté	koagulopatie*, leukopenie*, neutropenie*, trombocytopenie*, trombocytémie
Poruchy imunitního systému	velmi časté	syndrom z uvolnění cytokinů**
	časté	syndrom systémové zánětlivé odpovědi, hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížená chuť k jídlu, dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypalbuminémie, hyperglykémie*, hypokalcémie*, hypoproteinémie*
	méně časté	retence tekutin*, hypoglykémie, polydipsie, hypomagnezémie*
Psychiatrické poruchy	časté	úzkost*
	méně časté	agitovanost, deprese*
Poruchy nervového systému	časté	závratě
	méně časté	synkopa, třes, parestezie, konvulze*, letargie, periferní senzorická neuropatie*, polyneuropatie*, dysgeuzie*
Poruchy oka	méně časté	rozmazané vidění*
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté	vertigo*
Srdeční poruchy	časté	tachykardie
	méně časté	sinusová tachykardie, palpitace*, arytmie*, srdeční selhání*
Cévní poruchy	časté	hypertenze, hypotenze, zrudnutí, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	dyspnoe*, hypoxie, pleurální výpotek*
	méně časté	plicní embolie, syndrom akutní dechové tísně*, bronchospasmus*, kašel*, škytavka*, infiltrace plic*, faryngolaryngeální bolest, dechová tíseň*, respirační selhání*, tachypnoe*, sípání*
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem
	časté	břišní diskomfort, břišní distenze, bolest v horní části břicha, gastroezofageální refluxní choroba, subileus, flatulence*
	méně časté	křeče v břiše, sucho v ústech, paralytický ileus, porucha vyprazdňování žaludku, tuhost břicha*, ascites*, duodenogastriční reflux*, žaludeční porucha*, gastrointestinální hypomotilita*, pálení žáhy*, peritonitida*, říhání*, obstrukce tenkého střeva*, žaludeční diskomfort*, bolest v dolní části břicha, hematemeze*, stomatitida*
Poruchy jater a žlučových cest	časté	hyperbilirubinémie, cholangitida*
	méně časté	cytolytická hepatitida***, selhání jater****, cholestáza*,

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
		abnormální funkce jater*, toxická hepatitida*, žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	alergická dermatitida, vyrážka, erytém, hyperhidróza, pruritus
	méně časté	noční pocení, kopřivka, palmární erytém*, svědivá vyrážka*, kožní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	bolest zad, myalgie, artralgie*
	méně časté	bolest kostí, bolest v boku*, muskuloskeletální bolest*, bolest končetin*
Poruchy ledvin a močových cest	časté	hematurie, proteinurie*
	méně časté	dysurie*, leukocyturie, oligurie*, selhání ledvin*, akutní selhání ledvin*, bolest ledvin*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	bolest v oblasti pánve
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	pyrexie, zimnice, únava, bolest
	časté	astenie*, zánět, otok, bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce*, malátnost*, periferní edém*
	méně časté	zánět v místě aplikace, bolest v místě zavedení katétru, pocit časných sytostí*, extravazace, pocit chladu*, pocit horka*, reakce v místě podání*, zánět sliznice*, žízeň, erytém v místě zavedení katétru*, celkové zhoršení fyzického zdraví*
Vyšetření	velmi časté	zvýšená hladina C-reaktivního proteinu
	časté	zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená tělesná teplota, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, pokles hemoglobinu, zvýšený počet neutrofilů, snížená hladina celkových bílkovin, snížení tělesné hmotnosti, zvýšený počet leukocytů, zvýšená hladina kreatininu v krvi*, snížená hladina draslíku v krvi*, zvýšené hladiny jaterních enzymů*, zvýšená hladina prokalcitoninu*, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina amylázy v krvi*, zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi*, zvýšený počet trombocytů*
	méně časté	zvýšená hladina konjugovaného bilirubinu, snížená tělesná teplota, snížená saturace kyslíkem, zvýšená hladina aminotransferáz, zvýšená hladina fibrinogenu v krvi*, snížená hladina železa v krvi*, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi*, zvýšený krevní tlak*, buňky v moči*, zvýšené hladiny jaterních enzymů, snížená hladina hematokritu, zvýšená hladina lipázy*, abnormální výsledky testů jaterních funkcí*, snížený počet erytrocytů*, urobilin v moči, pozitivní nález leukocytů v moči*, prodloužený aktivovaný tromboplastinový čas*, snížené hladiny chloridů v krvi*, snížená hladina sodíku v krvi*, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi*, zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr*

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poranění, otravy a procedurální komplikace	méně časté	anastomotické komplikace*, bolest při zákroku*, dehiscence rány*

* Nežádoucí účinky označené hvězdičkou jsou zahrnuty z důvodu zahrnutí studií (n=7) v jiných indikacích, než je maligní ascites (např. u onkologických pacientů podstupujících kurativní chirurgický zákrok a intraoperační podání katumaxomabu).

** n=7 příhod CRS bylo specificky hlášeno jako nežádoucí účinek u 6 z 517 subjektů léčených katumaxomabem v jedenácti studiích zahrnutých do analýzy (frekvence „časté“). Frekvence CRS ve výše uvedené tabulce však vychází z retrospektivní analýzy CRS založené na algoritmu, který byl použit v pilotní studii IP-REM-AC-01 a zohledňoval diagnózu CRS i kombinaci příznaků, jako je horečka, hypotenze, gastrointestinální příznaky, bolest hlavy, myalgie, artralgie, tachykardie, zimnice, respirační příznaky, kožní příznaky a únava.

*** n=3 příhody cytolytické hepatitidy byly hlášeny u tří subjektů. Dvě příhody však byly mírné intenzity a jedna byla střední intenzity, přičemž všechny 3 příhody byly vyhodnoceny jako nezávažné.

**** n=5 příhod selhání jater bylo hlášeno u tří subjektů. všechny příhody byly střední intenzity a byly hodnoceny jako nezávažné. Většina těchto nežádoucích účinků spočívala ve zvýšených hodnotách jaterních/hepatobiliárních laboratorních hodnot.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) identifikovaný na základě výskytu jeho charakteristických příznaků (horečka, hypotenze, gastrointestinální příznaky, bolest hlavy, myalgie, artralgie, tachykardie, zimnice, respirační příznaky, kožní příznaky a únava) v úzké časové souvislosti (horečka a nejméně dva další nežádoucí účinky v časovém rozmezí čtyř dnů). V době provádění pilotní studie se u 72 % pacientů vystavených katumaxomabu (ISS2) vyskytl během infuze katumaxomabu nebo během jednoho dne po ní alespoň jeden nežádoucí účinek, který je považován za charakteristický příznak CRS. Vzhledem k tomu, že analýza byla vysoce nespecifická, byly údaje z pilotní studie znovu analyzovány podle algoritmu založeného na aktuálních definicích a pokynech týkajících se CRS. Na základě této opakované analýzy se u 23 % pacientů léčených katumaxomabem vyskytl CRS v hlavním období studie nebo v přechodovém období pilotní klinické studie fáze II/III.

Ve většině případů byl CRS stupně 1 nebo 2 podle CTCAE. Ze 41 podezření na CRS byly 3 příhody stupně 1, 27 příhod stupně 2, 10 příhod stupně 3 a 1 příhoda stupně 4. Příznaky z uvolnění cytokinů lze zmírnit nebo jim předejít premedikací (viz body 4.2 a 4.4).

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS)

SIRS (při současném výskytu horečky, zvýšené srdeční a dechové frekvence a abnormálního počtu leukocytů) byl hlášen u 2 z 203 pacientů vystavených katumaxomabu v pilotní studii (157 v hlavním období studie, 46 po převedení z kontrolní skupiny na katumaxomab). U obou pacientů byl SIRS stupně 4, vyžadoval hospitalizaci / prodloužení hospitalizace a vedl k přerušení léčby.

Bolest břicha

U 38,9 % pacientů v hlavním období pilotní studie byla jako nežádoucí účinek hlášena bolest břicha, která u 8,9 % pacientů byla stupně 3 nebo vyššího stupně, po symptomatické léčbě však odezněla.

Jaterní laboratorní hodnoty

Po podání katumaxomabu byly často pozorovány přechodně zvýšené hladiny jaterních enzymů (alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST], alkalické fosfatázy [ALP], gamaglutamyltransferázy [GGT]) a celkového bilirubinu. Změny laboratorních hodnot nebyly obecně klinicky významné a po ukončení léčby se většinou vrátily na výchozí hodnoty. V pilotní klinické studii fáze II/III došlo u 12 pacientů (5,6 %) léčených katumaxomabem ke zvýšení hladiny ALT v hodnotě $> 3 \times$ horní hranice normy (ULN) ve spojení s bilirubinem $> 2 \times$ ULN. U 2 z 12 pacientů se tyto hodnoty po ukončení infuze nadále zvyšovaly, zatímco u 10 z 12 pacientů byly zvýšené hodnoty reverzibilní a krátce po poslední infuzi katumaxomabu začaly klesat. O další diagnostice nebo léčbě je třeba uvažovat pouze v případě klinicky relevantního nebo přetrvávajícího zvýšení hodnot.

Délka infuze

Údaje o infuzi katumaxomabu podávané po dobu 3 hodin jsou k dispozici ze studií týkajících se maligního ascitu a ze studií týkajících se jiných onkologických indikací, zejména karcinomu vaječníků a žaludku. Bezpečnostní profil katumaxomabu je při podání infuze po dobu 3 hodin obecně srovnatelný s jeho bezpečnostním profilem při podání infuze po dobu 6 hodin, a to pokud jde o povahu, frekvenci a závažnost nežádoucích účinků. Při podávání infuze po dobu 3 hodin byla pozorována zvýšená frekvence některých nežádoucích účinků, včetně zimnice a hypotenze (stupně 1 nebo 2), průjmu (všech stupňů), únavy (stupně 1 nebo 2), anémie (všech stupňů) a pleurálního výpotku (stupně 1 nebo 2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Příznaky

Vyšší plánované dávky katumaxomabu byly zkoumány ve studiích s eskalací dávky, a to až do jednotlivých léčebných cyklů katumaxomabu obsahujících 10–20–50–200–200 mikrogramů. Celkově byly účinky pozorované u dávek katumaxomabu vyšších než navrhovaná dávka v souladu se známými nežádoucími účinky spojenými s podáváním katumaxomabu a jeho mechanismem účinku.

U laboratorních hodnot, zejména pokud jde o změny jaterních parametrů, došlo k přechodnému zvýšení, které bylo závislé na dávce a obvykle se kumulovalo.

Léčba

Pro katumaxomab není k dispozici žádné antidotum. V případě předávkování je třeba zahájit symptomatickou léčbu podle uvážení lékaře.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka–léčivo, ATC kód: L01FX03

Mechanismus účinku

Katumaxomab je trifunkční hybridní potkaní-myší monoklonální protilátka, která je specificky zacílena na epiteliální buněčnou adhezní molekulu (EpCAM) a antigen CD3.

Antigen EpCAM je exprimován u většiny nádorových onemocnění, zejména u karcinomů. Antigen CD3 je exprimován na zralých T-buňkách jako součást receptoru T-buněk. Třetí funkční vazebné místo v Fc oblasti katumaxomabu umožňuje interakci s akcesorními imunitními buňkami prostřednictvím Fc-gama receptorů. Díky vazebným vlastnostem katumaxomabu se nádorové buňky, T-buňky a akcesorní imunitní buňky dostávají do těsné blízkosti. Tím je vyvolána koordinovaná imunitní odpověď vůči nádorovým buňkám, která zahrnuje různé mechanismy účinku, jako je aktivace T-buněk, T-buňkami zprostředkované usmrcení nádorových buněk pomocí systému granzymů/perforinů, buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (ADCC), komplementem zprostředkovaná cytotoxicita (CDC) a fagocytóza. To vede ke zničení nádorových buněk v peritoneální dutině, čímž se odstraní hlavní příčina maligního ascitu.

Farmakodynamické účinky

Protinádorová aktivita katumaxomabu byla prokázána *in vitro* i *in vivo*. Účinné usmrcení nádorových buněk zprostředkované katumaxomabem *in vitro* bylo pozorováno u cílových buněk s nízkou i vysokou expresí antigenu EpCAM, a to nezávisle na typu primárního nádoru. Protinádorová aktivita katumaxomabu *in vivo* byla potvrzena na imunologicky oslabeném modelu karcinomu vaječníků u myši, kde byl vývoj nádoru zpomalen intraperitoneální léčbou katumaxomabem a mononukleárními buňkami lidské periferní krve.

Klinická účinnost

Účinnost katumaxomabu byla hodnocena v jedné klinické studii fáze II/III. Pacienti jiné než bělošské rasy nebyli do této klinické studie zařazeni.

Studie IP-REM-AC-01

Pivovní, dvouramenná, randomizovaná, otevřená klinická studie fáze II/III, do které bylo zařazeno 258 pacientů se symptomatickým maligním ascitem způsobeným EpCAM pozitivními karcinomy, z nichž 170 bylo randomizováno k léčbě katumaxomabem. Přítomnost EpCAM pozitivních buněk v tekutině ascitu byla stanovena pomocí imunohistochemického testu (IHC). Pacienti byli do studie zařazeni, pokud tekutina ascitu obsahovala ≥ 400 EpCAM pozitivních buněk/ 10^6 v rámci analyzovaných buněk ascitu. Tato studie srovnávala paracentézu s katumaxomabem se samotnou paracentézou (kontrolní skupina).

Katumaxomab byl podáván pacientům, u nichž standardní léčba nebyla dostupná nebo již nebyla proveditelná, a kteří vykazovali výkonnostní skóre dle Karnofského ve výši nejméně 60 bodů. Katumaxomab byl podán ve čtyřech intraperitoneálních infuzích se zvýšenými dávkami 10, 20, 50 a 150 mikrogramů ve dnech 0, 3, 7 a 10. Ve dnech infuze (dny 0, 3, 7, 10) zůstali pacienti hospitalizováni nejméně po dobu 24 hodin (viz bod 4.2).

Mezi randomizovanými pacienty ($n=258$) bylo 79 % žen (100 % ve skupině s karcinomem vaječníků, 59 % ve skupině s jiným neovariálním karcinomem). Průměrný věk byl 58,5 roku ve skupině s karcinomem vaječníků a 58,8 roku ve skupině s jiným neovariálním karcinomem. Celkově 99 % pacientů tvořili běloši. Nejčastějším typem nádorového onemocnění ve skupině s jiným neovariálním karcinomem byl karcinom žaludku (51 %), následovaný karcinomem prsu (10 %). Ostatní typy nádorů (tlustého střeva, pankreatu, plic, endometria, jiné) se jednotlivě vyskytovaly u < 10 % pacientů ve skupině s jiným neovariálním karcinomem.

V této studii bylo primárním cílovým parametrem účinnosti přežití bez punkce v hlavním období studie, kdy byla studie randomizovaná a kontrolována, což byl složený cílový parametr definovaný jako doba do první potřeby léčebné punkce ascitu nebo úmrtí, podle toho, co nastalo dříve. Výsledky pro parametr přežití bez punkce jsou uvedeny v tabulce 3. Kaplanovy-Meierovy odhady pro přežití bez punkce jsou uvedeny na obrázku 1.

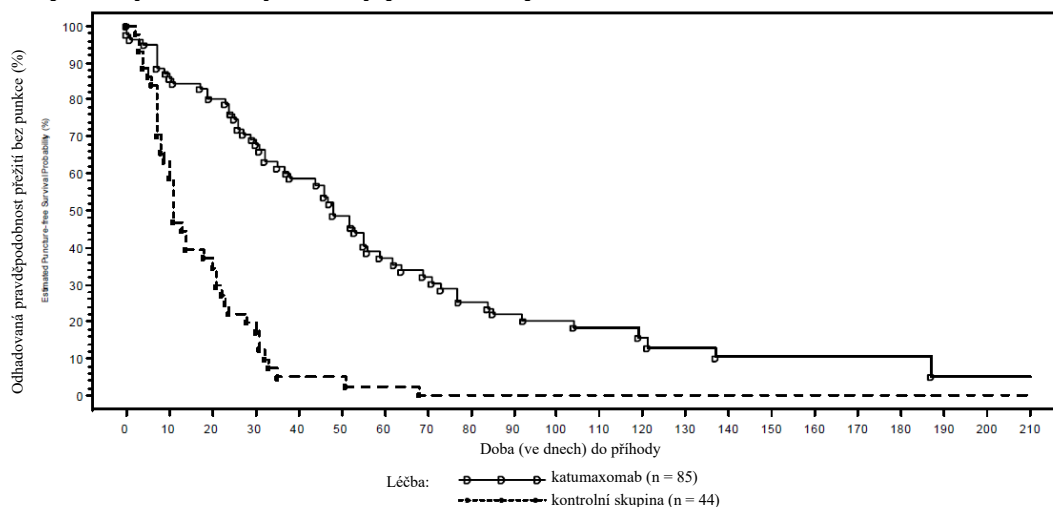
Tabulka 3 Výsledky týkající se účinnosti (přežití bez punkce) ve studii IP-REM-AC-01

	Karcinom vaječníků		Jiný neovariální karcinom	
	Katumaxomab	Kontrolní skupina	Katumaxomab	Kontrolní skupina
Pacienti, n	85	44	85	44
Pacienti s příhodami, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dny], medián	48	11	30	14
95% interval spolehlivosti	37; 59	9; 20	20; 45	8; 17
p-hodnota (log rank test)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95% interval spolehlivosti)	Nevypočten		Nevypočten	

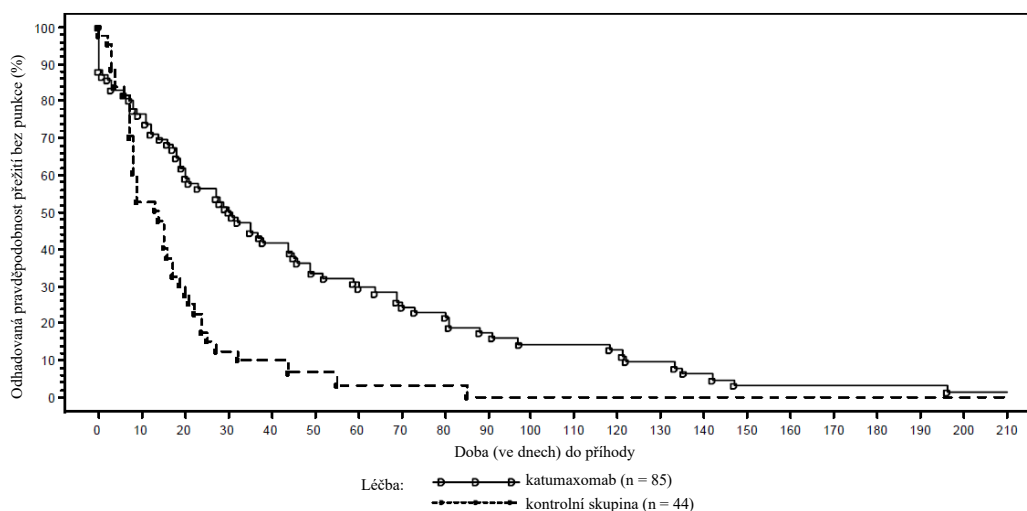
Pacienti, kteří dokončili studii k datu plánovaného ukončení studie bez léčebné punkce, byli cenzorováni k datu plánovaného ukončení studie. Pacienti, kteří ukončili svoji účast ve studii po randomizaci, ale před dosažením cílového parametru punkce nebo úmrtí, byli cenzorováni k datu předčasného ukončení účasti ve studii.
HR: poměr rizik; PuFS: přežití bez punkce

Obrázek 1 Kaplanovy-Meierovy odhady přežití bez punkce ve studii IP-REM-AC-01

Karcinom
vaječníků



Jiný
neovariální
karcinom



Ve srovnání se samotnou paracentézou (kontrolní skupina) prodloužila léčba s paracentézou a katumaxomabem u pacientů s maligním ascitem způsobeným EpCAM pozitivními karcinomy přežití bez punkce z 11 na 48 dnů u pacientek s karcinomem vaječníků a ze 14 na 30 dnů u pacientů s jiným neovariálním karcinomem.

Po ukončení hlavního období studie byli pacienti dále sledováni až do jejich úmrtí, aby bylo možné vyhodnotit celkové přežití. Pacienti, kteří byli léčeni paracentézou (kontrolní skupina), mohli po ukončení hlavního období studie přejít na paracentézu a katumaxomab, nicméně tyto pacienti byli i přes převedení na tento léčebný postup započítáni jako kontrolní pacienti. U pacientů, kteří byli léčeni paracentézou a katumaxomabem, nedošlo ke zkrácení celkové doby přežití ve srovnání s pacienty, kterým byla provedena pouze paracentéza (tabulka 4).

Tabulka 4 Celkové přežití ve studii IP-REM-AC-01

	Paracentéza + katumaxomab (n =170)	Paracentéza (kontrolní skupina) ¹ (n =88)
Poměr rizik	0,798	
95% interval spolehlivosti pro poměr rizik	[0,606; 1,051]	
Míra přežití po dobu 6 měsíců	27,5 %	17,1 %

Míra přežití po dobu jednoho roku	11,4 %	2,6 %
Medián celkového přežití (ve dnech)	72	71

¹ Převedení pacienti byli započítáni jako kontrolní pacienti, přestože byli převedeni na léčbu paracentézou a katumaxomabem. Jednalo se o 45 z 88 (51 %) pacientů v kontrolním rameni.

Imunogenita

Indukce protilátek proti katumaxomabu je vlastním účinkem myších monoklonálních protilátek. Z údajů o katumaxomabu získaných z pilotní studie vyplývá, že < 10 % pacientů mělo před čtvrtou infuzí pozitivní protilátky proti katumaxomabu.

Za jeden měsíc po poslední infuzi katumaxomabu byly protilátky proti katumaxomabu přítomny u 95 % pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Korjunny u všech podskupin pediatrické populace při léčbě maligního ascitu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika katumaxomabu během čtyř intraperitoneálních infuzí v dávkách 10, 20, 50 a 150 mikrogramů katumaxomabu podávaných po dobu 6 hodin, jakož i farmakokinetika katumaxomabu po těchto infuzích byla zkoumána ve speciální studii, do které bylo zařazeno 13 pacientů se symptomatickým maligním ascitem způsobeným EpCAM pozitivním karcinomem.

Katumaxomab byl detekovatelný v tekutině ascitu a v plazmě. U většiny pacientů se koncentrace zvyšovaly s počtem podaných infuzí a dávek. Plazmatické hladiny měly po dosažení maxima po každé dávce tendenci klesat.

Absorpce

Katumaxomab se podává intraperitoneálně, a proto je okamžitě k dispozici v cílovém místě maligních buněk v peritoneální dutině.

Distribuce

Při intraperitoneální infuzi se katumaxomab distribuuje v tekutině ascitu jakožto v místě působení. Pokud jde o tekutinu ascitu, byla průměrná hodnota $C_{\max}$ 7 122 pg/ml a medián $C_{\max}$ 3 270 pg/ml. Po intraperitoneálním podání a navázání na cílové buňky v peritoneální dutině se reziduální katumaxomab dostává do systémového oběhu v neporušené podobě. Geometrický průměr $C_{\max}$ v plazmě činil 0,5 ng/ml (rozmezí 0 až 2,3) a geometrický průměr AUC v plazmě činil 1,7 dne* ng/ml (rozmezí < LLOQ (lower limit of quantification, dolní mez kvantifikace) až 13,5). Variabilita hladin katumaxomabu v ascitu a plazmě byla mezi jednotlivými subjekty vysoká, což bylo způsobeno různým objemem ascitu a maligní buněčnou zátěží v peritoneální dutině.

Metabolismus a eliminace

Metabolismus a eliminace katumaxomabu jsou podobné endogennímu IgG, tzn. jedná se zejména o proteolytický katabolismus těla bez primární závislosti na eliminaci ledvinami a játry. U systémového katumaxomabu, tj. reziduálního katumaxomabu (nenavázaného na cílové místo), který se dostal do oběhu z peritoneální dutiny, byl geometrický průměrný zdánlivý terminální poločas eliminace z plazmy ($t_{1/2}$) 2,5 dne (rozmezí 0,7 až 17,5).

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny žádné studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podání katumaxomabu ve zvířecích modelech nevedlo k žádným známkám abnormální nebo s přípravkem související akutní toxicity ani k známkám lokální intolerance v místě podání injekce/infuze. Tato zjištění však mají omezenou hodnotu vzhledem k vysoké specifitě katumaxomabu u jednotlivých druhů zvířat.

Studie toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční a vývojové toxicity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

natrium-citrát (E 331)
monohydrát kyseliny citronové (E 330)
polysorbát 80 (E 433)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění

Připravený infuzní roztok je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I, silikonizovaná) s pístovou zátkou (brombutylová pryž) a systémem Luer lock (silikonizovaný polypropylen a polykarbonát), s krytem hrotu (brombutylová pryž). Kanyla je přiložena.

Korjuny 10 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,1 ml koncentráту pro infuzní roztok a je zabalena v krabici s modrým kódem.

Velikost balení: 3 předplněné injekční stříkačky a 5 kanyl

Korjuny 50 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml koncentráту pro infuzní roztok a je zabalena v krabici s červeným kódem.

Velikost balení: 4 předplněné injekční stříkačky a 5 kanyl

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Materiál a vybavení potřebné k naředění a podání přípravku Korjuny:

- injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)
- 50ml polypropylenové injekční stříkačky
- kryt na 50ml polypropylenové injekční stříkačky
- polyethylenová perfuzní hadička o vnitřním průměru 1 mm a délce 150 cm
- polykarbonátové infuzní ventily / Y spojky
- polyuretanové katétry potažené silikonem
- přesná perfuzní pumpa

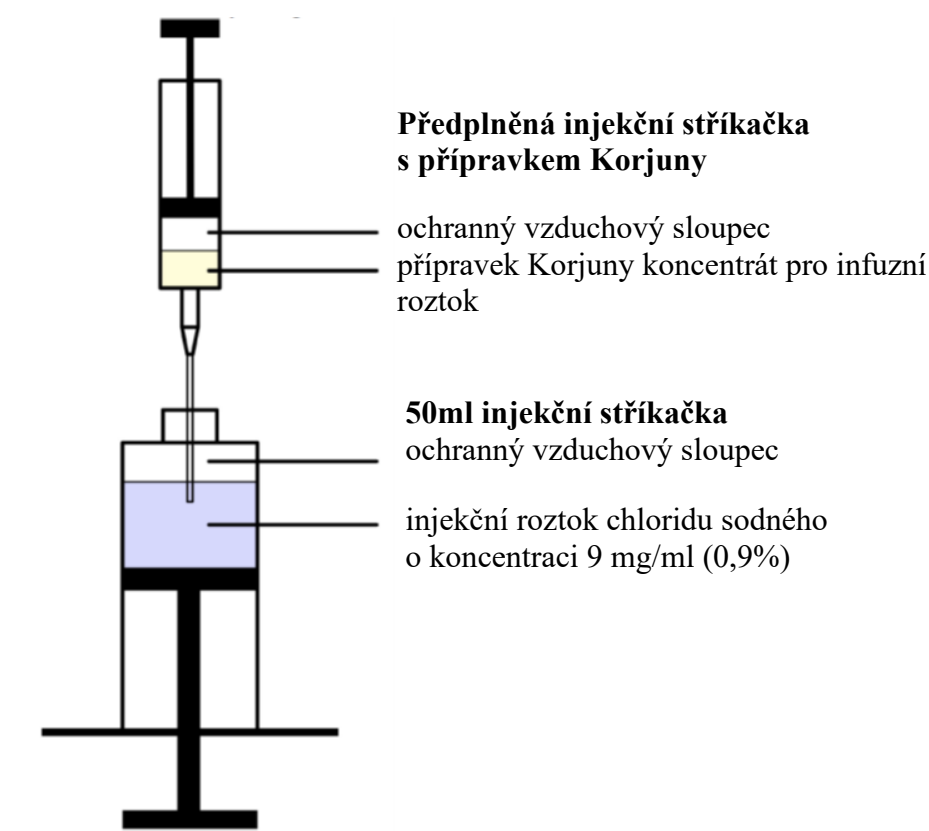
Naředění před podáním

Přípravek Korjuny musí připravit zdravotnický pracovník za použití náležité aseptické techniky. Vnější povrch předplněné injekční stříkačky není sterilní.

- 50ml injekční stříkačkou se extrahuje potřebný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) uvedený v tabulce 5.
- V 50ml injekční stříkačce je ponechán ochranný vzduchový sloupec o objemu nejméně 3 ml.
- Předplněná injekční stříkačka (případně předplněné injekční stříkačky) s přípravkem Korjuny požadované síly uvedené v tabulce 5 níže se vizuálně zkontroluje, zda neobsahuje cizí částice nebo zda nedošlo ke změně barvy.
- Z předplněné injekční stříkačky s hrotem směřujícím vzhůru se opatrně sejme kryt hrotu. Pozor! Kryt se **neodšroubovává** ani se jím **neotáčí**.
- Přiložená kanyla se připojí k předplněné injekční stříkačce a sejme se kryt kanyly. Pro každou injekční stříkačku je třeba použít novou kanylu.
- Kanyla se zavede otvorem 50ml injekční stříkačky tak, aby byla ponořena do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (obrázek 2).
Přípravek Korjuny v předplněné injekční stříkačce **se nepodává** přímo pacientovi.
- Celý obsah předplněné injekční stříkačky se vstříkne do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Při vyplachování předplněné injekční stříkačky se píst **nesmí** vytáhnout zpět, aby se zabránilo kontaminaci a zajistilo se vytlačení správného objemu.
- Podle tabulky 5 se zopakují předchozí kroky, aby se do 50ml injekční stříkačky vstříkl požadovaný počet předplněných injekčních stříkaček.
- 50ml injekční stříkačka se uzavře krytem a jemně se protřepe, aby se roztok promíchal.
- Po sejmutí krytu se z 50ml injekční stříkačky odstraní všechny vzduchové bubliny.
- Červená odlupovací nálepka, která se nachází na vnitřní straně víčka krabice a obsahuje text „Naředěný přípravek Korjuny. Pouze k intraperitoneálnímu podání.“, se musí přilepit na 50ml injekční stříkačku. Jedná se o preventivní opatření, které má zajistit, aby byl přípravek Korjuny podáván pouze intraperitoneální infuzí.
- 50ml injekční stříkačka se vloží do infuzní pumpy.

Tabulka 5 Počet předplněných injekčních stříkaček a objemy potřebné pro přípravu roztoku přípravku Korjuny k intraperitoneální infuzi

Infuze / dávka	Počet předplněných injekčních stříkaček o síle 10 mikrogramů	Počet předplněných injekčních stříkaček o síle 50 mikrogramů	Celkový objem přípravku Korjuny koncentrát pro infuzní roztok	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	Konečný objem k podání
1. infuze / 10 mikrogramů	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuze / 20 mikrogramů	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuze / 50 mikrogramů	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuze / 150 mikrogramů	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Způsob podání

Katétr k intraperitoneálnímu podání zavádí za kontroly ultrazvukem lékař, který má zkušenosti s postupy intraperitoneálního podávání. Katétr se používá k drenáži ascitu a k podávání naředěného infuzního roztoku přípravku Korjuny a injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Doporučuje se, aby katétr zůstal v dutině břišní po celou dobu léčby. Na základě posouzení ošetřujícího lékaře může být vyňat den po poslední infuzi.

Před každým podáním přípravku Korjuny se musí provést drenáž ascitu až do zastavení spontánního odtoku nebo úlevy od příznaků (viz bod 4.4). Následně se před každým podáním přípravku Korjuny podá infuzí 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se podpořila distribuce protilátky v dutině břišní.

Naředěný infuzní roztok přípravku Korjuny se podává intraperitoneálně po dobu nejméně 3 hodin

pomocí systému infuzní pumpy s konstantní rychlostí infuze takto:

- Připojená perfuzní hadička infuzní pumpy je předplněna naředěným infuzním roztokem přípravku Korjony.
- Perfuzní hadička je připojena k Y spojce.
- Souběžně s každým podáním přípravku Korjony se podává 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) pomocí infuzního ventilu / Y spojky v perfuzním vývodu katétru.
- Rychlost pumpy se nastavuje podle objemu, který má být podán, a podle plánované doby podávání infuze v délce nejméně 3 hodiny.
- Když se 50ml injekční stříkačka obsahující naředěný infuzní roztok přípravku Korjony vyprázdní, nahradí se 50ml injekční stříkačkou obsahující 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se za nezměněných podmínek odstranil mrtvý objem v perfuzním vývodu (přibližně 2 ml). Zbývající injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) lze zlikvidovat.
- Katétr se ponechá uzavřený až do další infuze.
- Den po poslední infuzi se provede drenáž ascitu až do zastavení spontánního odtoku. Následně lze katétr vyjmout.

Likvidace

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby ve všech členských státech, ve kterých je přípravek Korjuna uveden na trh, všichni pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou katumaxomab používat, měli přístup ke kartě pacienta, která bude obsahovat informace a vysvětlení pro pacienty týkající se

rizika CRS a SIRS, nebo aby jim tato karta byla poskytnuta. Karta pacienta obsahuje také upozornění pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta, že pacientovi je podáván katumaxomab.

Karta pacienta musí obsahovat tyto klíčové informace:

- popis hlavních známek a příznaků syndromu z uvolňování cytokinů / syndromu systémové zánětlivé odpovědi,
- popis situace, kdy je třeba naléhavě vyhledat poskytovatele zdravotní péče nebo lékařskou pohotovost, pokud se objeví známky a příznaky syndromu z uvolňování cytokinů / syndromu systémové zánětlivé odpovědi,
- kontaktní údaje lékaře, který přípravek předepsal.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Korjuny 10 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok
katumaxomab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 10 mikrogramů katumaxomabu v 0,1 ml roztoku, což odpovídá 0,1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-citrát, monohydrát kyseliny citrónové, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
3 předplněné injekční stříkačky
5 sterilních kanyl

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k intraperitoneálnímu podání, po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10 ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1826/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Předplněná injekční stříkačka****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Korjuny 10 mikrogramů sterilní koncentrát
katumaxomab
Pouze k intraperitoneálnímu podání, po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Korjuny 50 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok
katumaxomab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mikrogramů katumaxomabu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá 0,1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-citrát, monohydrát kyseliny citrónové, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
4 předplněné injekční stříkačky
5 sterilních kanyl

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k intraperitoneálnímu podání, po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10 ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1826/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Předplněná injekční stříkačka****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Korjuny 50 mikrogramů sterilní koncentrát
katumaxomab
Pouze k intraperitoneálnímu podání, po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

**UPOZORNĚNÍ UVEDENÉ NA ODNÍMATELNÉ NÁLEPCE, KTERÁ SE PŘILEPÍ NA 50ML
INJEKČNÍ STRÍKAČKU OBSAHUJÍCÍ NAŘEDĚNÝ INFUZNÍ ROZTOK PŘÍPRAVKU
KORJUNY**

(součást krabičky)

Naředěný přípravek Korjuny.
Pouze k intraperitoneálnímu podání.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Korjunny 10 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

Korjunny 50 mikrogramů koncentrát pro infuzní roztok

katumaxomab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Korjunny a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Korjunny podán
3. Jak se přípravek Korjunny používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Korjunny uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Korjunny a k čemu se používá

Přípravek Korjunny obsahuje léčivou látku katumaxomab. Katumaxomab je monoklonální protilátka, což je druh bílkoviny, která se váže na cíl na povrchu nádorových buněk. Tento cíl se nazývá epiteliální buněčná adhezí molekula (anglická zkratka je EpCAM) a nachází se na povrchu různých typů nádorových buněk. Je také přítomen na nádorových buňkách v tekutině ascitu. Maligní ascites znamená nahromadění tekutiny obsahující nádorové buňky v břišní dutině pacientů s nádorovým onemocněním.

Katumaxomab aktivuje buňky imunitního systému (součást přirozené obrany těla), aby ničily nádorové buňky.

Přípravek Korjunny se používá k léčbě maligního ascitu u dospělých, pokud standardní léčba nádorového onemocnění již není možná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Korjunny podán

Nepoužívejte přípravek Korjunny, jestliže jste

- alergický(á) na katumaxomab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- alergický(á) na potkaní a/nebo myší bílkoviny.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Korjunny nebo během léčby se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte:

- známky stavu známého jako syndrom z uvolnění cytokinů. Jedná se o závažnou imunitní reakci s příznaky, jako je horečka, nízký krevní tlak, zimnice, dýchací potíže, únava, bolest hlavy, zrychlený srdeční tep a zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi. Dbejte pokynů uvedených

v kartě pacienta, například kdy je třeba vyhledat lékařskou pomoc. Před každou infuzí přípravku Korjony Vám mohou být podány léky, které pomáhají zmírnit nežádoucí účinky vyvolané syndromem z uvolnění cytokinů,

- známky tzv. syndromu systémové zánětlivé odpovědi. Možnými příznaky jsou horečka, zrychlený srdeční tep, zrychlené dýchání a abnormální počet bílých krvinek. Pokud se u Vás kterákoli z uvedených známek objeví, neprodleně se obraťte na svého lékaře a dbejte pokynů uvedených v kartě pacienta,
- infekci nebo známky infekce, jako je pocit horka, horečka, zimnice nebo třes, bolest v krku nebo vředy v ústech. Infekce se bude léčit před podáním přípravku Korjony,
- nízký objem krve, což se projevuje příznaky, jako jsou studené ruce a nohy, točení hlavy, obtíže při močení, zvýšená srdeční frekvence nebo slabost,
- příznaky nízkých hladin krevních bílkovin, jako je slabost, dušnost nebo zadržování tekutin,
- nízký krevní tlak, což se projevuje příznaky, jako jsou závrať, mdloby nebo slabost,
- problémy s játry, včetně krevní sraženiny nebo překážky v portální žíle (céva, která přivádí krev do jater ze střev, sleziny, slinivky břišní a žlučníku),
- problémy s ledvinami.

Testy a vyšetření

- Před podáním přípravku Korjony Vás lékař vyšetří, aby zjistil případné zdravotní problémy, které mohou mít dopad na krevní oběh. V rámci toho budou vyšetřeny objem krve, hladiny krevních bílkovin, krevní tlak, tep a funkce ledvin.
- Během infuze přípravku Korjony nebo po ní se mohou vyskytnout reakce spojené s infuzí. Ty mohou být někdy závažné a s příznaky, jako je horečka, nízký krevní tlak, zimnice, bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, bolest svalů a kloubů, velmi rychlý srdeční tep a dušnost. Doporučuje se, aby Vás lékař sledoval nejméně 24 hodin po první infuzi a nejméně 6 hodin po každé další infuzi.
- Lékař může během léčby přípravkem Korjony provádět také testy za účelem vyšetření funkce jater.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Korjony dětem a dospívajícím do 18 let se nedoporučuje, neboť u této věkové skupiny nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Korjony

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Podávání přípravku Korjony se v těhotenství, v období kojení a u žen ve věku, kdy mohou otěhotnět, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Účinky přípravku Korjony na vyvíjející se plod nejsou známy a riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit.

Pokud byste mohla otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Korjony používat účinnou antikoncepci.

Pokud během léčby přípravkem Korjony otěhotníte, okamžitě informujte svého lékaře.

Není známo, zda se katumaxomab vylučuje do mateřského mléka. Může existovat riziko pro kojené novorozence / děti. Jestliže kojíte, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, jestliže se u Vás během podávání přípravku nebo po něm vyskytnou nežádoucí účinky, jako jsou závratě nebo nežádoucí účinky spojené s infuzí.

Přípravek Korjunny obsahuje polysorbát 80 a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,6 mikrogramu polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce Korjunny 10 mikrogramů a 108 mikrogramů polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce Korjunny 50 mikrogramů. Polysorbáty mohou vyvolávat alergické reakce. Informujte lékaře o všech svých známých alergiích.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Množství sodíku podaného v jedné infuzi je vyšší než množství obsažené v léčivém přípravku v důsledku naředění koncentráту přípravku roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Před každým podáním přípravku Korjunny se podá dalších 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a současně s každým podáním přípravku Korjunny se podá 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

3. Jak se přípravek Korjunny používá

Přípravek Korjunny Vám bude podán pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou nádorových onemocnění.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu Vám budou podány léky na snížení horečky nebo na zmírnění bolesti či zánětu způsobených přípravkem Korjunny.

Přípravek Korjunny se podává formou infuze do dutiny břišní po dobu nejméně 3 a nejvýše 6 hodin. Budou Vám podány čtyři infuze podle schématu se zvyšujícími se dávkami: a to 10, 20, 50 a 150 mikrogramů. Mezi infuzemi jsou nejméně dva kalendářní dny bez infuze. Infuze Vám bude například podána ve dnech 0, 3, 7 a 10. Lékař však může rozhodnout o prodloužení doby mezi infuzemi, aby snížil riziko nežádoucích účinků. Celková doba léčby nesmí být delší než 21 dnů.

Po celou dobu léčby až do dne následujícího po poslední infuzi budete mít v dutině břišní zaveden katétr.

Po první infuzi přípravku Korjunny Vás bude lékař nejméně 24 hodin sledovat kvůli případným reakcím spojeným s infuzí a po každé další infuzi Vás bude sledovat nejméně 6 hodin.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se podávání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto závažných nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- **nežádoucí účinky spojené s infuzí**

Během infuze přípravku Korjunny a po ní se mohou u pacientů vyskytnout nežádoucí účinky spojené s infuzí. Patří k nim například horečka, nízký krevní tlak, zimnice, bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení a bolest svalů a kloubů. Infuze může také způsobit zrychlený srdeční tep, dušnost, kožní nežádoucí účinky a únavu. Uvedené nežádoucí účinky se objevují zejména do 24 hodin po infuzi a mohou být až život ohrožující. Tyto nežádoucí účinky vyžadují okamžitou léčbu.

Lékař může zvážit snížení rychlosti podávání infuze přípravku Korjunny nebo podání další léčby ke zmírnění závažných nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s těmito frekvencemi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- syndrom zánětlivé odpovědi zvaný syndrom z uvolnění cytokinů – viz bod 2 „Upozornění a opatření“
- pocit na zvracení, zvracení, průjem
- bolest břicha
- horečka, zimnice, únava, bolest
- zvýšená hladina C-reaktivního proteinu v krvi (ukazatel zánětu)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- infekce
- snížený počet červených krvinek
- zvýšený počet bílých krvinek nebo specifických bílých krvinek zvaných neutrofily
- nedostatek určitých bílých krvinek zvaných lymfocyty
- syndrom systémové zánětlivé odpovědi – viz bod 2 „Upozornění a opatření“
- přecitlivělost
- snížená chuť k jídlu
- dehydratace
- nízké hladiny sodíku, draslíku nebo vápníku v krvi
- zvýšená hladina cukru v krvi
- nízké hladiny bílkovin v krvi, například albuminu
- úzkost
- závratě
- zrychlený srdeční tep
- nízký nebo vysoký krevní tlak
- zrudnutí, návaly horka
- nepříjemné pocity v břiše, plynatost
- pálení žáhy
- bolest v horní části břicha
- částečná neprůchodnost střev
- zvýšená hladina bilirubinu (žluté látky vzniklé rozpadem krevního barviva) v krvi
- zánět žlučovodu
- alergický zánět kůže
- vyrážka, zarudnutí kůže, svědění
- nadměrné pocení
- bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů
- krev v moči, nadbytek bílkovin v moči
- slabost
- bolest na hrudi
- zánět
- otok tkáně způsobený nadbytečnou tekutinou
- onemocnění podobné chřipce
- celkový pocit nemoci
- hromadění tekutiny v pažích a/nebo nohou
- nedostatečné zásobování celého těla nebo určité části těla kyslíkem
- dýchací potíže, tekutina v hrudníku
- zvýšené hladiny jaterních enzymů, jako je alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza a gamaglutamyltransferáza
- zvýšená tělesná teplota
- zvýšené hladiny močoviny, prokalcitoninu, amylázy, kreatininfosfatázy a kreatininu (produktu rozpadu ve svalové tkáni) v krvi
- snížená hladina barviva červených krvinek
- zvýšený počet krevních destiček
- snížená hladina celkových bílkovin
- snížení tělesné hmotnosti

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- moučnivka
- kožní infekce
- zánět tukové tkáně pod kůží s kožními uzlíky na lýtkách
- infekce herpes simplex (opar), ohraničená infekce, infekce močových cest
- zápal plic
- snížený počet krevních destiček, snížená srážlivost krve
- nedostatek bílých krvinek, například neutrofilů
- nízká hladina cukru v krvi
- nízká hladina hořčíku v krvi
- zadržování tekutin
- neklid, deprese
- abnormální pocity, jako je píchání, brnění a svědění
- smyslové poruchy rukou nebo nohou způsobené poškozením nervů
- nervová porucha, která postihuje řadu nervů v rukou a/nebo nohou současně
- mdloby, letargie
- nekontrolovatelný třes, křeč
- porucha chuti
- rozmazané vidění
- pocit zrychleného srdečního tepu, nepravidelný srdeční tep
- srdeční slabost
- ucpání plicní tepny
- dechová tíseň, křeče průduškových svalů
- kašel, škytavka
- migrace (přesun) zánětlivých nebo nádorových buněk v plicní tkáni, selhání plic
- bolest v krku a hrtanu
- zrychlené dýchání, sípání
- abnormální křeče
- sucho v ústech
- žádný pohyb střev
- snížené vyprazdňování žaludku
- bolest v dolní části břicha
- ztuhlost břicha
- hromadění tekutiny v břišní dutině
- zpětný tok žluči z první části tenkého střeva do žaludku
- porucha žaludku
- snížený pohyb žaludku a střev
- zánět blány, která vystýlá břišní dutinu a pokrývá břišní orgány
- říhání
- neprůchodnost tenkého střeva
- nepříjemné pocity v břiše
- zvracení krve
- zánět sliznice v ústech
- zánět jater provázený ničením buněk, léky vyvolaný zánět jater
- selhání jater
- snížený odtok žluči
- abnormální funkce jater
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma způsobené problémy s játry
- noční pocení
- zarudnutí dlaně, kopřivka a další kožní reakce
- bolest kostí, bolest v boku
- bolest svalů a kostry, bolest horních a dolních končetin
- bolestivé a obtížné močení, snížený výdej moči

- zvýšený počet bílých krvinek v moči
- selhání ledvin, bolest ledvin
- zánět v místě podání
- bolest v místě zavedení katétru, únik tekutiny
- pocit sytosti po požití velmi malého množství jídla
- pocit chladu nebo horka
- reakce v místě podání
- zánět sliznice vylučující hlen
- žízeň
- zarudnutí kůže v místě zavedení katétru
- celkové zhoršení zdravotního stavu
- bolest v oblasti pánve
- anormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšené hladiny jaterních enzymů
- zvýšené hladiny aminotransferáz (jaterních enzymů)
- snížená nasycenost krve kyslíkem
- zvýšené hladiny konjugovaného bilirubinu, kyseliny močové, fibrinogenu, laktátdehydrogenázy a lipázy v krvi
- snížené hladiny železa a chloridů v krvi
- snížená tělesná teplota
- snížený procentuální podíl krvinek v objemu krve
- urobilin v moči
- buňky v moči, včetně bílých krvinek
- prodloužený aktivovaný tromboplastinový čas – test na kontrolu srážlivosti krve
- zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, což je známka toho, že se krev sráží příliš pomalu
- problémy při podávání: bolest, rozestup okrajů rány, anastomotické komplikace (např. krvácení nebo únik v místě spojení cév nebo dutých orgánů)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Korjuny uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční stříkačce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Připravený infuzní roztok je třeba použít okamžitě.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Korjuny obsahuje

- Léčivou látkou je katumaxomab.
Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Korjuny 10 mikrogramů obsahuje 10 mikrogramů katumaxomabu v 0,1 ml koncentrátu, což odpovídá 0,1 mg/ml.
Jedna předplněná injekční stříkačka přípravku Korjuny 50 mikrogramů obsahuje 50 mikrogramů katumaxomabu v 0,5 ml koncentrátu, což odpovídá 0,1 mg/ml.

- Dalšími složkami jsou natrium-citrát (E 331), monohydrát kyseliny citronové (E 330), polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Korjunny obsahuje polysorbát 80 a sodík“.

Jak přípravek Korjunny vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Korjunny je čirý a bezbarvý koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) ve skleněných předplněných injekčních stříkačkách s kryty hrotů.

Velikosti balení:

- Korjunny 10 mikrogramů: 3 předplněné injekční stříkačky a 5 kanyl v krabičce s modrým kódem
- Korjunny 50 mikrogramů: 4 předplněné injekční stříkačky a 5 kanyl v krabičce s červeným kódem

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Materiál a vybavení potřebné k naředění a podání přípravku Korjunny

- injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)
- 50ml polypropylenové injekční stříkačky
- kryt na 50ml polypropylenové injekční stříkačky
- polyethylenová perfuzní hadička o vnitřním průměru 1 mm a délce 150 cm
- polykarbonátové infuzní ventily / Y spojky
- polyurethanové katétry potažené silikonem
- přesná perfuzní pumpa

Naředění před podáním

Přípravek Korjunny musí připravit zdravotnický pracovník za použití náležité aseptické techniky. Vnější povrch předplněné injekční stříkačky není sterilní.

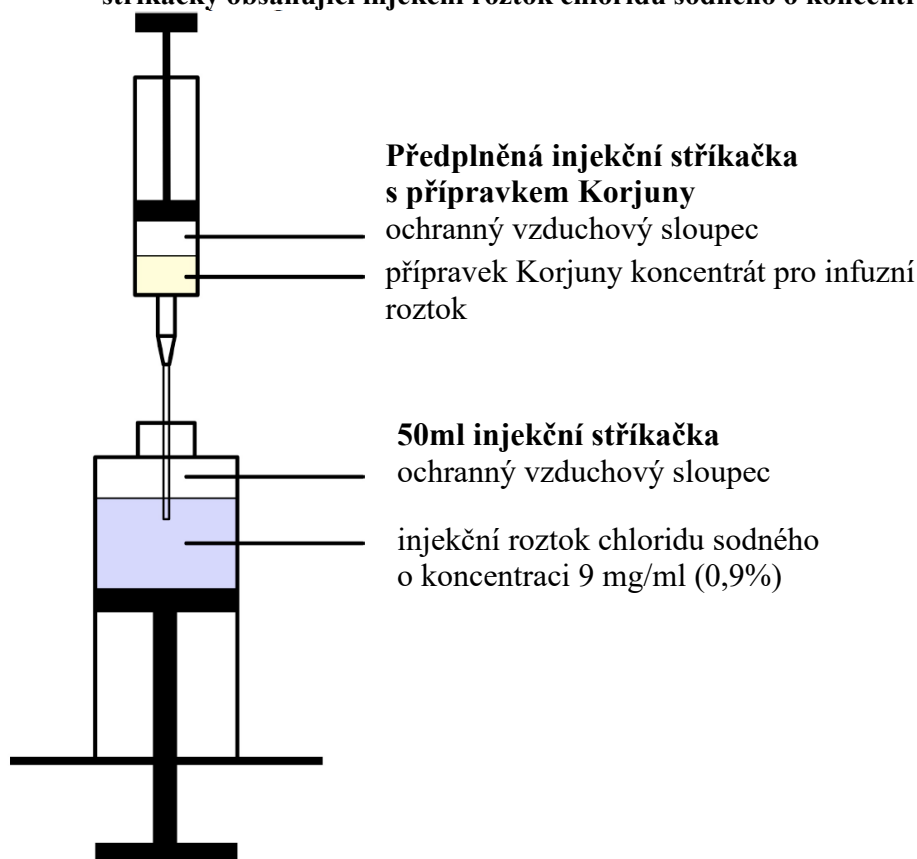
- 50ml injekční stříkačkou se extrahuje potřebný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) uvedený v tabulce.
- V 50ml injekční stříkačce je ponechán ochranný vzduchový sloupec o objemu nejméně 3 ml.
- Předplněná injekční stříkačka (případně předplněné injekční stříkačky) s přípravkem Korjunny požadované síly uvedené v tabulce se vizuálně zkontroluje, zda neobsahuje cizí částice nebo zda

- nedošlo ke změně barvy.
- Z předplněné injekční stříkačky s hrotem směřujícím vzhůru se opatrně sejme kryt hrotu. Pozor! Kryt se **neodšroubovává** ani se jím **neotáčí**.
 - Přiložená kanyla se připojí k předplněné injekční stříkačce a sejme se kryt kanyly. Pro každou injekční stříkačku je třeba použít novou kanylu.
 - Kanyla se zavede otvorem 50ml injekční stříkačky tak, aby byla ponořena do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (obrázek).
Přípravek Korjuny v předplněné injekční stříkačce **se nepodává** přímo pacientovi.
 - Celý obsah předplněné injekční stříkačky se vstříkne do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
Při vyplachování předplněné injekční stříkačky se píst **nesmí** vytáhnout zpět, aby se zabránilo kontaminaci a zajistilo se vytlačení správného objemu.
 - Podle tabulky se zopakují předchozí kroky, aby se do 50ml injekční stříkačky vstříkl požadovaný počet předplněných injekčních stříkaček.
 - 50ml injekční stříkačka se uzavře krytem a jemně protřepe, aby se roztok promíchal.
 - Po sejmutí krytu se z 50ml injekční stříkačky odstraní všechny vzduchové bubliny.
 - Červená odlupovací nálepka, která se nachází na vnitřní straně víka krabičky a obsahuje text „Naředěný přípravek Korjuny. Pouze k intraperitoneálnímu podání.“ se musí přilepit na 50ml injekční stříkačku. Jedná se o preventivní opatření, které má zajistit, aby byl přípravek Korjuny podáván pouze intraperitoneální infuzí.
 - 50ml injekční stříkačka se vloží do infuzní pumpy.

Tabulka Počet předplněných injekčních stříkaček a objemy potřebné pro přípravu roztoku přípravku Korjuny k intraperitoneální infuzi

Infuze/dávka	Počet předplněných injekčních stříkaček o síle 10 mikro gramů	Počet předplněných injekčních stříkaček o síle 50 mikro gramů	Celkový objem přípravku Korjuny koncentrát pro infuzní roztok	Injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	Konečný objem k podání
1. infuze / 10 mikrogramů	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuze / 20 mikrogramů	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuze / 50 mikrogramů	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuze / 150 mikrogramů	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Obrázek Přenesení přípravku Korjuny z předplněné injekční stříkačky do 50ml injekční stříkačky obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)



Připravený infuzní roztok je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a po dobu 24 hodin při teplotě nepřesahující 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Způsob podání

Katétr k intraperitoneálnímu podání zavádí za kontroly ultrazvukem lékař, který má zkušenosti s postupy intraperitoneálního podávání. Katétr se používá k drenáži ascitu a k podávání naředěného infuzního roztoku přípravku Korjuny a injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Doporučuje se, aby katétr zůstal v dutině břišní po celou dobu léčby. Na základě posouzení ošetřujícího lékaře může být vyňat den po poslední infuzi.

Před každým podáním přípravku Korjuny se musí provést drenáž ascitu až do zastavení spontánního odtoku nebo úlevy od příznaků (viz bod 4.4). Následně se před každým podáním přípravku Korjuny podá infuzí 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se podpořila distribuce protilátky v dutině břišní.

Naředěný infuzní roztok přípravku Korjuny se podává intraperitoneálně po dobu nejméně 3 hodin pomocí systému infuzní pumpy s konstantní rychlostí infuze takto:

- Připojená perfuzní hadička infuzní pumpy je předplněna naředěným infuzním roztokem přípravku Korjuny.
- Perfuzní hadička je připojena k Y spojce.
- Souběžně s každým podáním přípravku Korjuny se podává 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) pomocí infuzního ventilu / Y spojky v perfuzním vývodu katétru.
- Rychlost pumpy se nastavuje podle objemu, který má být podán, a podle plánované doby

- podávání infuze v délce nejméně 3 hodiny.
- Když se 50ml injekční stříkačka obsahující naředěný infuzní roztok přípravku Korjony vyprázdní, nahradí se 50ml injekční stříkačkou obsahující 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se za nezměněných podmínek odstranil mrtvý objem v perfuzním vývodu (přibližně 2 ml). Zbývající injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) lze zlikvidovat.
 - Katétr se ponechá uzavřený až do další infuze.
 - Den po poslední infuzi se provede drenáž ascitu až do zastavení spontánního odtoku. Následně lze katétr vyjmout.

Likvidace

Žádné zvláštní požadavky.