

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Korjunny 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju
Korjunny 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Korjunny 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma katumaksomaba* u 0,1 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

*štakorsko-mišje hibridno IgG2 monoklonsko protutijelo proizvedeno u hibridoma-hibridnoj štakorsko-mišjoj staničnoj liniji

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 21,6 mikrograma polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Korjunny 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mikrograma katumaksomaba* u 0,5 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

*štakorsko-mišje hibridno IgG2 monoklonsko protutijelo proizvedeno u hibridoma-hibridnoj štakorsko-mišjoj staničnoj liniji

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 108 mikrograma polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)
Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1. Terapijske indikacije

Korjunny je indiciran za intraperitonejsko liječenje malignog ascitesa u odraslih osoba s karcinomima pozitivnim na epitelnu staničnu adhezijsku molekulu (engl. *epithelial cellular adhesion molecule*, EpCAM) koji nisu podobni za daljnju sistemska antitumorsku terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek Korjunny mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antitumorskih

lijeakova.

Testiranje na EpCAM

Pozitivan rezultat na EpCAM (≥ 400 EpCAM-pozitivnih stanica/ 10^6 analiziranih stanica ascitesa) potrebno je utvrditi *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom s oznakom CE s odgovarajućom predviđenom namjenom. Ako IVD medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, potrebno je upotrijebiti drugi validirani test (vidjeti dio 5.1.).

Doziranje

Prije intraperitonejske infuzije preporučuje se primjena lijekova za profilaktičko liječenje simptoma otpuštanja citokina, uključujući analgetike, antipiretike i nesteroidne protuupalne lijekove (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Nuspojave liječenja katumaksomabom treba liječiti kako je medicinski indicirano i u skladu s trenutnim standardom skrbi.

Raspored doziranja lijeka Korjuna uključuje četiri intraperitonejske infuzije navedene u tablici 1.

Tablica 1. Raspored doziranja lijeka Korjuna

Broj infuzije	Doza	Dan
1	10 mikrograma	0
2	20 mikrograma	3
3	50 mikrograma	7
4	150 mikrograma	10

Bolesnici trebaju ostati pod strogim liječničkim nadzorom najmanje 24 sata nakon prve infuzije lijeka Korjuna. Za preostale doze bolesnici trebaju biti hospitalizirani najmanje 6 sati ili dulje nakon infuzija lijeka Korjuna, ovisno o odluci nadležnog liječnika, kako bi se zajamčila sigurnost bolesnika.

Interval između dana infuzije može se prema odluci nadležnog liječnika produljiti ako je to potrebno kako bi se minimizirao rizik od nuspojava. Ukupno razdoblje liječenja ne smije biti dulje od 21 dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili s više od 70 % jetre zahvaćene metastazama i/ili s trombozom/opstrukcijom portalne vene. U tih je bolesnika liječenje lijekom Korjuna potrebno razmotriti samo nakon temeljite procjene omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U tih je bolesnika liječenje lijekom Korjuna potrebno razmotriti samo nakon temeljite procjene omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Korjuna u djece mlađe od 18 godina još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Korjuna se mora primijeniti isključivo kao intraperitonejska infuzija.

Korjuna se ne smije primjenjivati intraperitonejskim bolusom ili bilo kojim drugim putem primjene. Za informacije o perfuzijskom sustavu koji će se upotrebljavati vidjeti dio 6.5.

Korjunny se mora primjenjivati kao intraperitonejska infuzija konstantne brzine s trajanjem infuzije od najmanje 3 sata. U kliničkim ispitivanjima ispitano je trajanje infuzije od 3 sata i 6 sati. Za prvu od četiri doze može se razmotriti trajanje infuzije od 6 sati, ovisno o zdravstvenom stanju bolesnika.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene lijeka

Prije primjene lijeka Korjunny, koncentrat za otopinu za infuziju razrjeđuje se u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Razrijeđena otopina za infuziju lijeka Korjunny primjenjuje se intraperitonejski kao infuzija konstantne brzine uz pomoć odgovarajuće infuzijske pumpe.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bjelančevine glodavaca (štakora i/ili miševa).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Korjunny se ne smije primjenjivati kao bolus niti bilo kojim drugim putem osim intraperitonejski.

Simptomi povezani s otpuštanjem citokina

Budući da je otpuštanje proupalnih i citotoksičnih citokina potaknuto vezivanjem katumaksomaba na imunosne i tumorske stanice, tijekom i nakon primjene katumaksomaba prijavljeni su klinički simptomi povezani s otpuštanjem citokina, uključujući slučajeve vrućice, hipotenzije, gastrointestinalnih simptoma, glavobolje, mialgije, artralgijske, tahikardije, zimice, respiratornih simptoma, kožnih simptoma i umora.

Unatoč premedikaciji (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.) u bolesnika se može pojaviti sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), kako je prethodno opisano, s intenzitetom do 4. stupnja (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi CRS-a pojave u bilo kojem trenutku. CRS je potrebno liječiti kako je medicinski indicirano i u skladu s trenutnim standardom skrbi.

Sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS)

Zabilježena je izolirana incidencija SIRS-a (s istodobnom vrućicom, povećanom srčanom frekvencijom i frekvencijom disanja te abnormalnim brojem leukocita) tijekom i nakon liječenja katumaksomabom. Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi SIRS-a pojave u bilo kojem trenutku. SIRS je potrebno liječiti kako je medicinski indicirano i u skladu s trenutnim standardom skrbi.

Akutne infekcije

U prisutnosti čimbenika koji ometaju imunosni sustav, posebno akutnih infekcija, ne preporučuje se primjena katumaksomaba. Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije prije i nakon primjene lijeka Korjunny te ih na odgovarajući način liječiti.

Stanja koja utječu na hemodinamički status bolesnika

Odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje vezano uz drenažu ascitesa preduvjet je za terapiju lijekom Korjunny kako bi se osigurale stabilne funkcije krvotoka i bubrega. To mora uključivati najmanje drenažu ascitesa do prekida spontanog protoka ili ublažavanja simptoma.

Prije svake infuzije lijeka Korjunny potrebno je procijeniti volumen krvi, bjelančevine u krvi, krvni tlak, puls i funkciju bubrega. Stanja kao što su hipovolemija, hipoproteinemija, hipotenzija,

cirkulacijska dekompenzacija i akutno oštećenje bubrega moraju se izliječiti prije svake infuzije lijeka Korjuna.

Funkcija jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U kliničkim ispitivanjima primijećena su prolazna povišenja vrijednosti jetrenih parametara nakon infuzija katumaksomaba, što se naknadno poboljšalo u većine bolesnika, ubrzo nakon završetka posljednje infuzije katumaksomaba. U rijetkim slučajevima katumaksomab može izazvati oštećenje jetre uzrokovano lijekom (engl. *drug induced liver injury*, DILI) ili hepatitis, što može dovesti do zatajenja jetre, uključujući smrtni ishod. Bolesnike koji se liječe lijekom Korjuna treba pomno pratiti kako bi se uočili znakovi klinički značajnih porasta parametara jetre.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i/ili sa zahvaćenošću više od 70 % volumena jetre metastatskom bolešću i/ili s trombozom/opstrukcijom portalne vene. U tih se bolesnika liječenje katumaksomabom može razmotriti tek nakon temeljite procjene omjera koristi i rizika (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Katumaksomab se ne eliminira putem bubrega. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U tih se bolesnika liječenje lijekom Korjuna može razmotriti tek nakon temeljite procjene omjera koristi i rizika (vidjeti dio 5.2.).

Bol u abdomenu

Bol u abdomenu bila je često prijavljivana nuspojava. Taj prolazni učinak djelomično se smatra posljedicom intraperitonejskog puta primjene.

Praćenje

Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika nakon završetka infuzije lijeka Korjuna uz strogi medicinski nadzor tijekom najmanje 24 sata nakon prve infuzije lijeka Korjuna i najmanje 6 sati nakon sljedećih infuzija.

Funkcionalni status i indeks tjelesne mase (ITM)

U pivotalnom ispitivanju IP-REM-AC-01 nisu ispitivani bolesnici kod kojih je rezultat za funkcionalni status prema Karnofskyjevoj ljestvici iznosio < 60, a ITM < 17 ili > 40 kg/m². Liječenje lijekom Korjuna u tih bolesnika ovisi o odluci nadležnog liječnika.

Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima terapije lijekom Korjuna. Bolesniku je potrebno dati karticu za bolesnika i uputiti ga da je uvijek nosi sa sobom. Na kartici za bolesnika opisani su uobičajeni znakovi i simptomi CRS-a i SIRS-a te su navedene upute o tome kada bolesnik treba potražiti liječničku pomoć.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži 21,6 mikrograma polisorbata 80 u jednoj Korjuni 10 mikrograma napunjenoj štrcaljki i 108 mikrograma polisorbata 80 u jednoj Korjuni 50 mikrograma napunjenoj štrcaljki. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Količina natrija primijenjena u jednoj infuziji veća je od one sadržane u lijeku zbog razrjeđivanja koncentrata otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Prije svake primjene lijeka Korjuna daje se dodatnih

500 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), a 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) daje se paralelno sa svakom primjenom lijeka Korjuna. Vidjeti dio 6.6.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se primjena lijeka Korjuna u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili su podatci o primjeni katumaksomaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3.). Korjuna se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se katumaksomab/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Korjuna uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku katumaksomaba na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Korjuna malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima koji imaju simptome povezane s infuzijom treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne upotrebljavaju strojeve dok se simptomi ne ublaže.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su pireksija (62 %), bol u abdomenu (42 %), mučnina (41 %) i povraćanje (38 %). Najozbiljnije nuspojave su sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS) i zatajenje jetre.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su dobivene iz integrirane sigurnosne analize 11 ispitivanja, uključujući 4 ispitivanja u bolesnika s malignim ascitesom i 7 ispitivanja u bolesnika s različitim drugim vrstama raka. To uključuje podatke iz randomiziranog, kontroliranog glavnog razdoblja ispitivanja iz pivotalnog ispitivanja IP-REM-AC-01. Od 517 bolesnika uključenih u analizu, 293 bolesnika primilo je katumaksomab intraperitonejski kao infuziju u trajanju od 6 sati, a 224 bolesnika primilo je katumaksomab intraperitonejski kao infuziju u trajanju od 3 sata.

U tablici 2. nuspojave su navedene prema klasifikaciji MedDRA organskih sustava. Skupine učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2. Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih katumaksomabom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	infekcija
	manje često	oralna kandidijaza, infekcija kože, <i>erythema induratum</i> *, herpes simplex*, lokalizirana infekcija*, upala pluća*, infekcija mokraćnog sustava*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija, leukocitoza, limfopenija
	manje često	koagulopatija*, leukopenija*, neutropenija*, trombocitopenija*, trombocitemija
Poremećaji imunosnog sustava	vrlo često	sindrom otpuštanja citokina**
	često	sindrom sistemskog upalnog odgovora, preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit, dehidracija, hipokalijemija, hiponatrijemija, hipoalbuminemija, hiperglikemija*, hipokalcijemija*, hipoproteinemija*
	manje često	zadržavanje tekućine*, hipoglikemija, polidipsija, hipomagnezijemija*
Psihijatrijski poremećaji	često	anksioznost*
	manje često	agitacija, depresija*
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
	manje često	sinkopa, tremor, parestezija, konvulzije*, letargija, periferna senzorna neuropatija*, polineuropatija*, disgeuzija*
Poremećaji oka	manje često	zamućen vid*
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vertoglavica*
Srčani poremećaji	često	tahikardija
	manje često	sinusna tahikardija, palpitacije*, aritmija*, zatajenje srca*
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, hipotenzija, navala crvenila, navala vrućine*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	dispneja*, hipoksija, pleuralni izljev*
	manje često	plućna embolija, sindrom akutnog respiratornog distresa*, bronhospazam*, kašalj*, štucanje*, infiltracija pluća*, faringolaringealna bol, respiratorni distres*, respiratorno zatajenje*, tahipneja*, piskanje pri disanju*
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev
	često	nelagoda u abdomenu, distenzija abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, subileus, flatulencija*
	manje često	grčevi u abdomenu, suha usta, paralitički ileus, poremećeno pražnjenje želuca, rigidnost abdomena*, ascites*, duodenogastrični refluks*, poremećaj želuca*, gastrointestinalni hipomotilitet*, žgaravica*, peritonitis*, nagon na povraćanje*, opstrukcija tankog crijeva*, nelagoda u želudcu*, bol u donjem dijelu abdomena, hematemeza*,

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
		stomatitis*
Poremećaj jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija, kolangitis*
	manje često	citolitički hepatitis***, zatajenje jetre****, kolestaza*, abnormalna funkcija jetre*, toksični hepatitis*, žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	alergijski dermatitis, osip, eritem, hiperhidroza, pruritis
	manje često	noćno znojenje, urtikarija, palmarni eritem*, pruritički osip*, kožna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	bol u leđima, mialgija, artralgiya*
	manje često	bol u kostima, bol u bokovima*, mišićno-koštana bol*, bol u ekstremitetima*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	hematurija, proteinurija*
	manje često	dizurija*, leukociturija, oligurija*, zatajenje bubrega*, akutno zatajenje bubrega*, bol u bubregu*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	bol u zdjelici
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija, zimica, umor, bol
	često	astenija*, upala, edem, bol u prsnom košu, bolest slična gripi*, malaksalost*, periferni edem*
	manje često	upala na mjestu primjene, bol na mjestu katetera, brzi osjećaj sitosti*, ekstravazacija, osjećaj hladnoće*, osjećaj vrućine*, reakcija na mjestu primjene injekcije*, upala sluznice*, žeđ, eritem na mjestu katetera*, opće pogoršanje fizičkog zdravlja*
Pretrage	vrlo često	povišena C-reaktivna bjelancevina
	često	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena tjelesna temperatura, povišena gama-glutamiltransferaza, snižen hemoglobin, povišen broj neutrofila, snižene ukupne bjelancevine, smanjena težina, povišen broj leukocita, povišen kreatinin u krvi*, snižen kalij u krvi*, povišen jetreni enzim*, povišen prokalcitonin*, povišena urea u krvi, povišena amilaza u krvi*, povišena kreatinin fosfokinaza u krvi*, povišen broj trombocita*
	manje često	povišena razina konjugiranog bilirubina, snižena tjelesna temperatura, smanjena saturacija kisikom, povišene transaminaze, povišen fibrinogen u krvi*, snižena razina željeza u krvi*, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi*, povišen krvni tlak*, stanice u urinu*, povišene razine jetrenih enzima, smanjen hematokrit, povišena razina lipaze*, odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre*, snižen broj eritrocita*, prisutnost urobilina u urinu, pozitivan nalaz leukocita u urinu*, produljeno aktivirano tromboplastinsko vrijeme*, snižen klorid u krvi*, snižen natrij u krvi*, povišena mokraćna kiselina u

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
		krvi*, povišen međunarodni normalizirani omjer*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	anastomotska komplikacija*, proceduralna bol*, dehiscencija rane*

* pojmovi nuspojava označeni zvjezdicom uključeni su zbog obuhvaćanja n = 7 ispitivanja za indikacije različite od malignog ascitesa (npr. u ispitanika s karcinomom koji idu na kurativni zahvat i intraoperativnu primjenu katumaksomaba)

** n = 7 događaja sindroma otpuštanja citokina (CRS) posebno su prijavljeni kao pojmovi događaja u 6 od 517 ispitanika od kojih je svaki liječen katumaksomabom u 11 ispitivanja uključenih u analizu (kategorija učestalosti „često”). Međutim, učestalost CRS-a prikazana u tablici iznad temelji se na retrospektivnoj analizi CRS-a utemeljenoj na algoritmu koja je upotrijebljena u pivotalnom ispitivanju IP-REM-AC-01 u kojem je algoritam uzeo u obzir dijagnoze CRS-a, kao i kombinaciju simptoma kao što su vrućica, hipotenzija, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, mialgija, artralgijska, tahikardija, zimica, respiratorni simptomi, simptomi na koži i umor.

*** n = 3 događaja citotoksičnog hepatitisa prijavljena su u tri ispitanika; međutim, dva slučaja bila su blagog intenziteta, jedan je bio umjerenog intenziteta, a nijedan od ta tri događaja nije ocijenjen kao ozbiljan.

**** n = 5 događaja zatajenja jetre prijavljeno je u tri ispitanika; svi su događaji bili umjerenog intenziteta i nijedan nije ocijenjen kao ozbiljan. Većina tih događaja sastojala se od povećanih laboratorijskih jetrenih/hepatobilijarnih vrijednosti.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

Sindrom otpuštanja citokina (CRS), utvrđen na temelju pojave karakterističnih simptoma za CRS (vrućica, hipotenzija, gastrointestinalni simptomi, glavobolja, mialgija, artralgijska, tahikardija, zimica, respiratorni simptomi, simptomi na koži i umor) u bliskoj vremenskoj povezanosti (vrućica i najmanje dvije dodatne nuspojave unutar vremenskog okvira od četiri dana). U vrijeme provedbe pivotalnog ispitivanja, u 72 % bolesnika izloženih katumaksomabu (ISS2) pojavio se barem jedan štetni događaj koji je bio karakterističan simptom CRS-a tijekom ili unutar jednog dana nakon infuzije katumaksomaba. Budući da je analiza bila vrlo nespecifična, podatci iz pivotalnog ispitivanja ponovno su analizirani u skladu s algoritmom koji se temelji na trenutnim definicijama i smjernicama za CRS. Na temelju te ponovne analize, u 23 % bolesnika liječenih katumaksomabom CRS se pojavio u glavnom razdoblju ispitivanja ili u razdoblju prelaska u pivotalnom kliničkom ispitivanju faze II/III. U većini slučajeva, CRS je bio 1. ili 2. stupnja prema zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE). Od 41 sumnje na epizode CRS-a, 3 su bile 1. stupnja, 27 je bilo 2. stupnja, 10 je bilo 3. stupnja, a 1 je bila 4. stupnja. Simptomi otpuštanja citokina mogu se ublažiti ili izbjeći premedikacijom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS)

SIRS (s istodobnom vrućicom, povećanom srčanom frekvencijom i frekvencijom disanja te abnormalnim brojem leukocita) je prijavljen u 2 od 203 bolesnika izložena katumaksomabu u pivotalnom ispitivanju (157 u glavnom razdoblju ispitivanja i 46 nakon prelaska s kontrole na katumaksomab). U oba bolesnika SIRS je bio 4. stupnja, zahtijevao je hospitalizaciju/produljenje hospitalizacije i doveo do prekida liječenja.

Bol u abdomenu

U 38,9 % bolesnika u glavnom razdoblju pivotalnog ispitivanja prijavljena je bol u abdomenu kao nuspojava, koja je dosegla 3. ili viši stupanj u 8,9 % bolesnika, ali se povukla na simptomatsko liječenje.

Laboratorijske jetrene vrijednosti

Prolazna povišenja jetrenih enzima (alanin transaminaze [ALT], aspartat transaminaze [AST], alkalne fosfataze [ALP], gama-glutamil transferaze [GGT]) i ukupnog bilirubina često su primijećena nakon primjene katumaksomaba. Općenito, promjene laboratorijskih parametara nisu bile klinički relevantne i uglavnom su se vratile na početne vrijednosti nakon završetka liječenja. U pivotalnom kliničkom ispitivanju faze II/III, u 12 bolesnika (5,6 %) liječenih katumaksomabom došlo je do povišenja vrijednosti ALT-a od $> 3 \times$ gornja granica normale (GGN) u kombinaciji s bilirubinom $> 2 \times$ GGN. U 2 od 12 bolesnika vrijednosti su se nastavile povećavati nakon završetka infuzije, dok su u 10 od 12 bolesnika povišene vrijednosti bile reverzibilne i pokazivale su trend poboljšanja ubrzo nakon posljednje infuzije katumaksomaba. Samo u slučaju klinički relevantnog ili trajnog povećanja treba razmotriti daljnju dijagnostiku ili terapiju.

Trajanje infuzije

Podaci o trajanju infuzije katumaksomaba od 3 sata dostupni su iz ispitivanja malignog ascitesa i ispitivanja drugih onkoloških indikacija, uglavnom raka jajnika i raka želuca. Sigurnosni profil katumaksomaba koji se primjenjuje infuzijom u trajanju od 3 sata naspram 6 sati općenito je usporediv s obzirom na prirodu, učestalost i težinu nuspojava. Povećana učestalost nekih nuspojava uočena je u vezi s primjenom od 3 sata, uključujući zimicu i hipotenziju (1. ili 2. stupanj), proljev (svi stupnjevi), umor (1. ili 2. stupanj), anemiju (svi stupnjevi) i pleuralni izljev (1. ili 2. stupanj).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Više planirane doze katumaksomaba ispitane su u ispitivanjima postupnog povišenja doze, do pojedinačnih ciklusa liječenja katumaksomabom od 10-20-50-200-200 mikrograma. Općenito su učinci opaženi pri dozama katumaksomaba višima od predložene bili u skladu s poznatim nuspojavama povezanim s primjenom katumaksomaba i njegovim mehanizmom djelovanja. Laboratorijske vrijednosti, posebno promjene parametara jetre, pokazale su prolazna povišenja koja ovise o dozi i pokazuju tendenciju akumulacije.

Liječenje

Nema dostupnog antidota za katumaksomab. U slučaju predoziranja potrebno je započeti simptomatsko liječenje prema odluci liječnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX03

Mehanizam djelovanja

Katumaksomab je trifunkcionalno štakorsko-mišje hibridno monoklonsko protutijelo specifično usmjereno na epitelnu staničnu adhezijsku molekulu (EpCAM) i antigen CD3. Antigen EpCAM je eksprimiran kod većine vrsta raka, posebice karcinoma. CD3 je eksprimiran na zrelih T-stanicama kao sastavni dio receptora T-stanica. Treće funkcionalno vezno mjesto u Fc-

regiji katumaksomaba omogućuje interakciju s pomoćnim stanicama imunskog sustava putem Fc-gama receptora. Zbog katumaksomabovih svojstava vezivanja, tumorske stanice, T-stanice i pomoćne stanice imunskog sustava dolaze u neposrednu blizinu. Time se potiče usklađena imunosna reakcija protiv tumorskih stanica, što uključuje različite mehanizme djelovanja, kao što su aktivacija T-stanica, ubijanje posredovano T-stanicama putem granzima/perforina, stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), citotoksičnost ovisna o komplementu (engl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC) i fagocitoza. To dovodi do uništenja stanica tumora u peritonejskoj šupljini, čime se otklanja glavni uzrok malignog ascitesa.

Farmakodinamički učinci

Antitumorsko djelovanje katumaksomaba dokazano je *in vitro* i *in vivo*. Učinkovito ubijanje tumorskih stanica posredovano katumaksomabom *in vitro* uočeno je za ciljane stanice s niskom i visokom ekspresijom EpCAM antigena, neovisno o vrsti primarnog tumora. *In vivo* antitumorsko djelovanje katumaksomaba potvrđeno je u imunsko kompromitiranom mišjem modelu karcinoma jajnika, u kojem je razvoj tumora odgođen intraperitonejskim liječenjem katumaksomabom i ljudskim mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost katumaksomaba ocijenjena je u jednom kliničkom ispitivanju faze II/III. Bolesnici koji nisu bijelci nisu uključeni u ovo kliničko ispitivanje.

IP-REM-AC-01

Pivotalno, randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje faze II/III s dvije ispitivane skupine provedeno je u 258 bolesnika sa simptomatskim malignim ascitesom koji je uzrokovan EpCAM-pozitivnim karcinomima, od kojih je 170 randomizirano na liječenje katumaksomabom. Prisutnost stanica pozitivnih na EpCAM u tekućini ascitesa utvrđena je imunohistokemijskim (engl. *immunohistochemistry*, IHC) testom. Bolesnici su ispunjavali uvjete za sudjelovanje ako je tekućina ascitesa sadržavala ≥ 400 stanica pozitivnih na EpCAM/ 10^6 analiziranih stanica ascitesa. U tom je ispitivanju paracenteza u kombinaciji s katumaksomabom uspoređena sa samo paracentezom (kontrolna skupina).

Katumaksomab je primijenjen u bolesnika u kojih standardna terapija nije bila dostupna ili više nije bila moguća i kod kojih je rezultat za funkcionalni status prema Karnofskyjevoj ljestvici iznosio najmanje 60. Katumaksomab je primijenjen kao četiri intraperitonejske infuzije s povećanjem doza od 10, 20, 50 i 150 mikrograma 0., 3., 7. i 10. dana. Na dane infuzije (0., 3., 7., 10. dan) bolesnici su ostali hospitalizirani najmanje 24 sata (vidjeti dio 4.2).

Među randomiziranim bolesnicima ($n = 258$), 79 % bolesnika bile su žene (100 % u stratumu s rakom jajnika, 59 % u stratumu s drugim vrstama raka (neovarijski rak)). Srednja vrijednost dobi iznosila je 58,5 godina u stratumu s rakom jajnika i 58,8 godina u stratumu s drugim vrstama raka. Bijelci su ukupno činili 99 % bolesnika. Najčešće vrste raka u stratumu s drugim vrstama raka bile su rak želuca (51 %), nakon čega slijedi rak dojke (10 %), dok su druge vrste raka (debelo crijevo, gušterača, pluća, endometrijsko, drugo) pojedinačno bile prisutne u < 10 % bolesnika u ovom stratumu.

U ovom je ispitivanju primarna mjera ishoda djelotvornosti bila preživljenje bez punkcije u randomiziranom, kontroliranom glavnom razdoblju ispitivanja, što je bila kompozitna mjera ishoda definirana kao vrijeme do prve potrebe za terapijskom punkcijom ascitesa ili smrti, ovisno o tome što se prvo dogodilo. Rezultati za preživljenje bez punkcije prikazani su u tablici 3. Procjene preživljenja bez punkcije prema Kaplan Meieru prikazane su na slici 1.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti (preživljenje bez punkcije) u ispitivanju IP-REM-AC-01

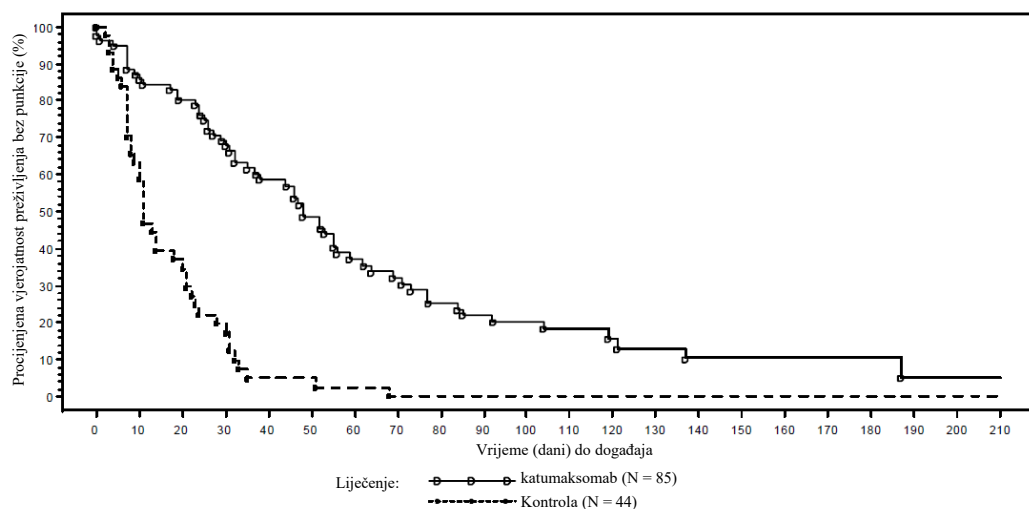
	Rak jajnika		Druge vrste raka (neovarijski rak)	
	Katumaksomab	Kontrola	Katumaksomab	Kontrola
Bolesnici, n	85	44	85	44
Bolesnici s događajem, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dani], medijan	48	11	30	14
95 % CI	37; 59	9; 20	20; 45	8; 17
p-vrijednost (log-rang test)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95 % CI)	Nije izračunato		Nije izračunato	

Bolesnici koji su završili ispitivanje u planirano vrijeme bez terapijske punkcije cenzurirani su na datum planiranog završetka ispitivanja. Bolesnici koji su prekinuli ispitivanje nakon randomizacije, ali prije punkcije ili smrti kao mjere ishoda, cenzurirani su na datum prijevremenog prekida.

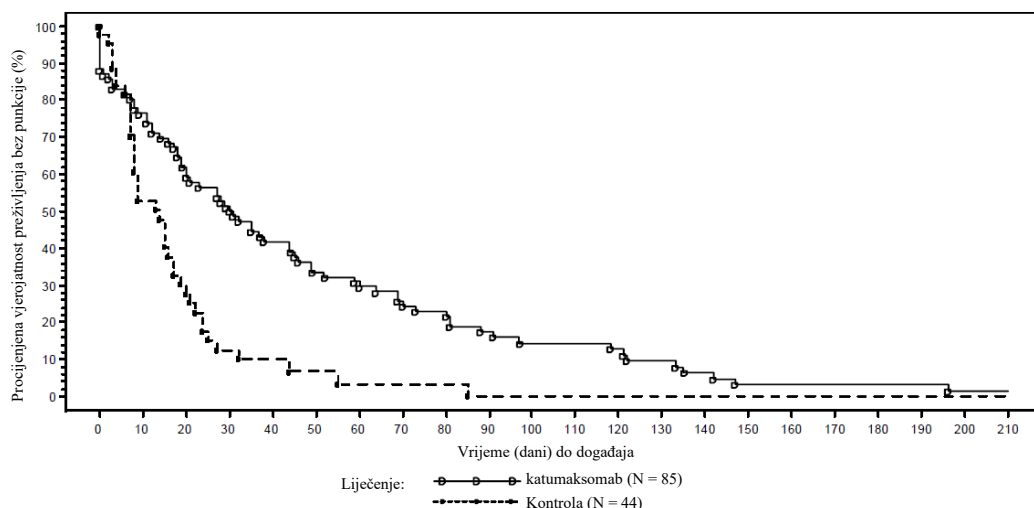
HR (engl. *hazard ratio*): omjer hazarda, PuFS (engl. *puncture-free survival*): preživljenje bez punkcije

Slika 1. Kaplan-Meirova krivulja procjene preživljenja bez punkcije u ispitivanju IP-REM-AC-01

Rak
jajnika



Druge
vrste
raka



U usporedbi sa samom paracentezom (kontrolna skupina), liječenje paracentezom i katumaksomabom u bolesnika s malignim ascitesom koji je uzrokovan EpCAM-pozitivnim karcinomima produžilo je preživljenje bez punkcije sa 11 na 48 dana u bolesnika s rakom jajnika i sa 14 na 30 dana u bolesnika s drugim vrstama raka.

Nakon završetka glavnog razdoblja ispitivanja, bolesnici su bili dodatno promatrani do kraja života

kako bi se procijenilo ukupno preživljenje. Bolesnici koji su liječeni paracetezom (kontrolna skupina) mogli su prijeći na paracetezu i katumaksomab nakon završetka glavnog razdoblja ispitivanja; međutim, ti su bolesnici ubrojeni u bolesnike kontrolne skupine unatoč prelasku. Nije došlo do pogoršanja ukupnog preživljenja u bolesnika koji su liječeni paracetezom i katumaksomabom u odnosu na bolesnike koji su liječeni paracetezom (tablica 4.).

Tablica 4. Ukupno preživljenje u ispitivanju IP-REM-AC-01

	Paraceteza + katumaksomab (N = 170)	Paraceteza (kontrolna skupina)¹ (N = 88)
Omjer hazarda (HR)	0,798	
95 % CI za HR	[0,606; 1,051]	
Stopa preživljenja od 6 mjeseci	27,5 %	17,1 %
Stopa preživljenja od 1 godine	11,4 %	2,6 %
Medijan ukupnog preživljenja (u danima)	72	71

¹ Bolesnici koji su prešli na liječenje paracetezom i katumaksomabom računali su se kao bolesnici iz kontrolne skupine unatoč prelasku, što je iznosilo 45 od 88 (51 %) bolesnika u kontrolnoj skupini.

Imunogenost

Stvaranje protutijela na katumaksomab svojstven je učinak mišjih monoklonskih protutijela. Podaci o katumaksomabu dobiveni iz pivotalnog ispitivanja pokazuju da je < 10 % bolesnika bilo pozitivno na protutijela na katumaksomab prije 4. infuzije.

Protutijela na katumaksomab bila su prisutna u 95 % bolesnika mjesec dana nakon posljednje infuzije katumaksomaba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Korjuny u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju malignog ascitesa (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika katumaksomaba tijekom i nakon četiri intraperitonejske infuzije od 10, 20, 50 i 150 mikrograma katumaksomaba u obliku infuzije u trajanju od 6 sati ispitana je u posebnoj ispitivanju u 13 bolesnika sa simptomatskim malignim ascitesom koji je uzrokovan EpCAM-pozitivnim karcinomima.

Prisutnost katumaksomaba se mogla potvrditi u tekućini ascitesa i u plazmi. Koncentracije su se u većine bolesnika povećavale s brojem infuzija i doza koje su primijenjene. Razine u plazmi obično su se smanjivale nakon postizanja maksimalne razine nakon svake doze.

Apsorpcija

Katumaksomab se primjenjuje intraperitonejskim putem te je stoga odmah dostupan na ciljnom mjestu s malignim stanicama u peritonejskoj šupljini.

Distribucija

Nakon intraperitonejske infuzije, katumaksomab se distribuira u tekućini ascitesa kao mjestu djelovanja. Srednja vrijednost i medijan vrijednosti C_{max} za tekućinu ascitesa iznosili su 7122, odnosno 3270 pg/ml.

Nakon intraperitonejske primjene i vezivanja za ciljne stanice u peritonejskoj šupljini, rezidualni katumaksomab postiže sistemsku cirkulaciju u netaknutom obliku. Geometrijska srednja vrijednost C_{max} u plazmi iznosila je 0,5 ng/ml (raspon od 0 do 2,3), a geometrijska srednja vrijednost AUC-a u plazmi iznosila je 1,7 dana* ng/ml (raspon < LLOQ (donja granica kvantifikacije [engl. *lower limit of quantification*]) do 13,5).

Varijabilnost među ispitanicima u pogledu razina katumaksomaba u ascitesu i u plazmi bila je visoka zbog različitog volumena ascitesa i opterećenja malignim stanicama u peritonejskoj šupljini.

Metabolizam i eliminacija

Metabolizam i eliminacija katumaksomaba slični su endogenom IgG-u, odnosno odvijaju se prvenstveno putem proteolitičkog katabolizma u cijelom tijelu; primarni put eliminacije katumaksomaba nisu bubrezi i jetra.

Za sistemski, tj. rezidualni katumaksomab (koji nije vezan za ciljno mjesto) koji je dosegao cirkulaciju iz peritonejske šupljine, geometrijska srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka eliminacije iz plazme ($t_{1/2}$) iznosila je 2,5 dana (raspon od 0,7 do 17,5).

Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja.

5.3. Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Primjena katumaksomaba u životinjskim modelima nije rezultirala nikakvim znakovima abnormalne akutne toksičnosti ili akutne toksičnosti povezane s lijekom niti znakovima lokalne intolerancije na mjestu primjene injekcije/infuzije. Međutim, ti nalazi imaju ograničenu vrijednost zbog velike specifičnosti katumaksomaba za vrstu.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat (E331)
monohidrat limunske kiseline (E330)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Pripremljena otopina za infuziju fizikalno je i kemijski stabilna tijekom 48 sati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C te tijekom 24 sata pri temperaturi koja nije viša od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i u pravilu ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I, silikonizirano) s čepom klipa (bromobutilna guma) i luer lock sustavom (silikonizirani polipropilen i polikarbonat) sa zatvaračem vrha (bromobutilna guma). Kanila je priložena.

Korjunny 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

Napunjena štrcaljka sadrži 0,1 ml koncentrata za otopinu i pakirana je u kutiju označenu plavom bojom.

Veličina pakiranja: 3 napunjene štrcaljke i 5 kanila

Korjunny 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

Napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml koncentrata za otopinu i pakirana je u kutiju označenu crvenom bojom.

Veličina pakiranja: 4 napunjene štrcaljke i 5 kanila

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Materijal i oprema potrebni za razrjeđivanje i primjenu lijeka Korjunny:

- otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)
- polipropilenske štrcaljke od 50 ml
- zatvarač za polipropilenske štrcaljke od 50 ml
- polietilenske perfuzijske cjevčice unutarnjeg promjera 1 mm i duljine 150 cm
- polikarbonatni infuzijski ventili / Y priključci
- poliuretanski kateteri obloženi silikonom
- precizna perfuzijska pumpa

Razrjeđivanje prije primjene

Lijek Korjunny treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom odgovarajuće aseptičke tehnike.

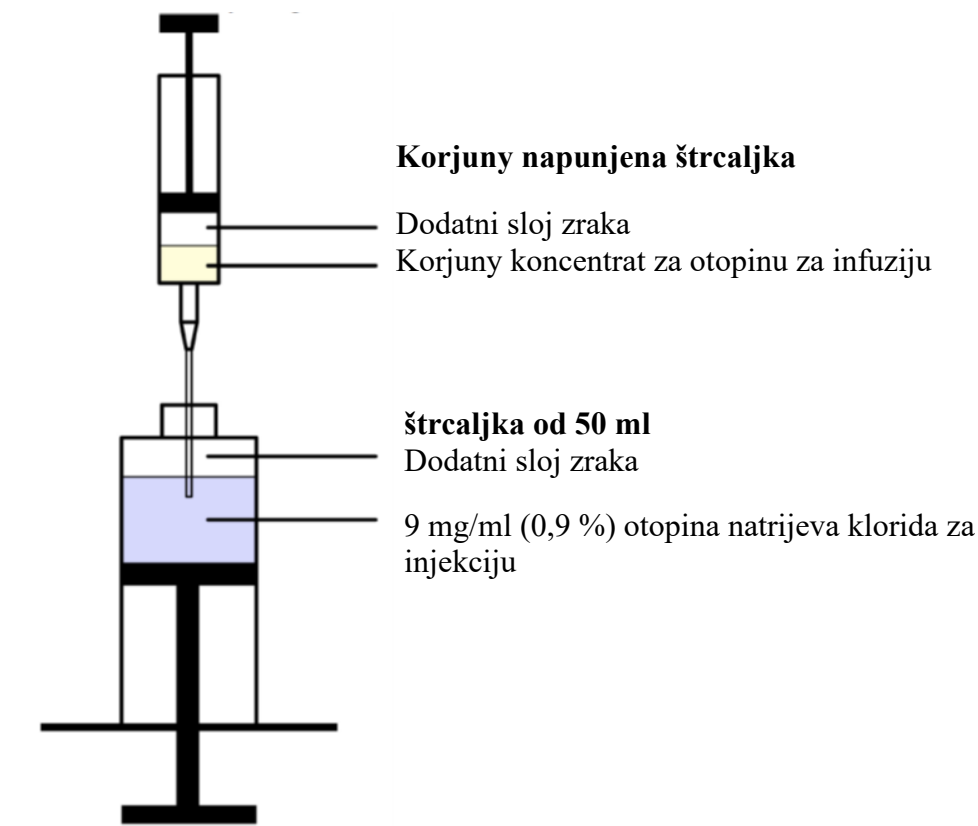
Vanjska površina napunjene štrcaljke nije sterilna.

- Volumen otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) naveden u tablici 5. izvlači se štrcaljkom od 50 ml.
- Dodatni sloj zraka od najmanje 3 ml ostavi se u štrcaljki od 50 ml.
- Napunjena(e) štrcaljka(e) lijeka Korjunny potrebne jačine navedena(e) u tablici 5. u nastavku treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Nježno se ukloni zatvarač vrha pri čemu je vrh napunjene štrcaljke usmjeren prema gore. **Nemojte** odvrnati ni rotirati čep.
- Priložena kanila se pričvrsti na napunjenu štrcaljku i ukloni štitnik kanile. Za svaku štrcaljku mora se upotrijebiti nova kanila.
- Kanila se umetne kroz otvor štrcaljke od 50 ml tako da bude uronjena u otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) (slika 2).
Korjunny napunjenu štrcaljku **nemojte** primijeniti izravno bolesniku.
- Cjelokupni sadržaj napunjene štrcaljke ubrizgava se u otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %).
- Potisni klip se **ne smije** povlačiti unatrag radi ispiranja napunjene štrcaljke kako bi se izbjegla kontaminacija i osiguralo da je istisnut ispravan volumen.

- Na temelju tablice 5 ponavljaju se prethodni koraci kako bi se ubrizgao potreban broj napunjenih štrcaljki u štrcaljku od 50 ml.
- Štrcaljka od 50 ml se zatvori zatvaračem i lagano protrese kako bi se promiješala otopina.
- Nakon uklanjanja zatvarača, svi mjehurići zraka uklanjaju se iz štrcaljke od 50 ml.
- Crvena naljepnica koja se može odlijepiti, a koja se nalazi unutar poklopca kutije i prikazuje tekst „Razrijeđeni Korjuni. Samo za intraperitonejsku primjenu.” mora se pričvrstiti na štrcaljku od 50 ml. Radi se o mjeri opreza kako bi se osiguralo da se Korjuni primijeni samo intraperitonejski.
- Štrcaljka od 50 ml umeće se u infuzijsku pumpu.

Tablica 5. Broj napunjenih štrcaljki i volumeni potrebni za pripremu Korjuna otopine za intraperitonejsku infuziju

Infuzija/doza	Broj napunjenih štrcaljki od 10 mikrograma	Broj napunjenih štrcaljki od 50 mikrograma	Ukupan volumen Korjuna koncentrata za otopinu za infuziju	Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)	Konačan volumen za primjenu
1. infuzija/ 10 mikrograma	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuzija/ 20 mikrograma	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuzija/ 50 mikrograma	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuzija/ 150 mikrograma	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Način primjene

Kateter za intraperitonejsku primjenu postavlja uz pomoć ultrazvuka liječnik s iskustvom u intraperitonejskoj primjeni lijeka. Kateter se koristi za drenažu ascitesa i primjenu razrijeđene otopine

za infuziju lijeka Korjunny i otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Preporučuje se da kateter ostane u trbušnoj šupljini tijekom cijelog razdoblja liječenja. Može se ukloniti na temelju prosudbe nadležnog liječnika dan nakon posljednje infuzije.

Prije svake primjene lijeka Korjunny tekućina ascitesa mora se drenirati do prestanka spontanog istjecanja ili do ublažavanja simptoma (vidjeti dio 4.4). Nakon toga se prije svake primjene lijeka Korjunny daje infuzija od 500 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se omogućila distribucija protutijela u trbušnoj šupljini.

Razrijeđena otopina za infuziju lijeka Korjunny daje se intraperitonejski konstantnom primjenom infuzijskom pumpom tijekom najmanje 3 sata kako slijedi:

- Povezana perfuzijska cjevčica infuzijske pumpe ispuni se razrijeđenom otopinom za infuziju.
- Perfuzijska cjevčica se spoji na Y priključak.
- Paralelno sa svakom primjenom lijeka Korjunny, 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) daje se infuzijom putem infuzijskog ventila / Y priključka u perfuzijskom dijelu katetera.
- Brzina pumpe se prilagođava u skladu s volumenom koji se primjenjuje i predviđenim trajanjem infuzije od najmanje tri sata.
- Kada je štrcaljka od 50 ml koja sadrži razrijeđenu otopinu za infuziju lijeka Korjunny prazna, zamjenjuje se štrcaljkom od 50 ml koja sadrži 20 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se iz linije isprala otopina zaostala u perfuzijskom dijelu (približno 2 ml), pod nepromijenjenim uvjetima primjene. Preostala otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) može se baciti.
- Kateter se drži zatvoren do sljedeće infuzije.
- Dan nakon posljednje infuzije provodi se drenaža ascitesa do prestanka spontanog istjecanja. Nakon toga se kateter može ukloniti.

Zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10 veljače 2025

10. DATUM IZMJENE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove:

<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodična izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet i u svim naknadnim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Korjuny stavljen u promet svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati katumaksomab imaju pristup/dobiju

karticu za bolesnika koja sadrži informacije i objašnjenja za bolesnike o rizicima od sindroma otpuštanja citokina (CRS) i sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS). Kartica za bolesnika također sadrži upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika da bolesnik prima katumaksomab.

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne informacije:

- opis ključnih znakova i simptoma sindroma otpuštanja citokina / sindroma sistemskog upalnog odgovora
- opis situacija u kojima je potrebno hitno potražiti pomoć zdravstvenog radnika ili potražiti hitnu pomoć ako se pojave znakovi i simptomi sindroma otpuštanja citokina / sindroma sistemskog upalnog odgovora
- kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Korjuny 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju
katumaksomab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma katumaksomaba u 0,1 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, monohidrat limunske kiseline, polisorbit 80, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
3 napunjene štrcaljke
5 sterilnih kanila

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za intraperitonejsku primjenu, nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10 POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1826/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Korjuny 10 mikrograma sterilni koncentrat
katumaksomab
Samo za intraperitonejsku primjenu, nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,1 ml

6. DRUGO

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Korjuny 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju
katumaksomab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mikrograma katumaksomaba u 0,5 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, monohidrat limunske kiseline, polisorbit 80, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
4 napunjene štrcaljke
5 sterilnih kanila

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za intraperitonejsku primjenu, nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10 POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1826/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Korjuny 50 mikrograma sterilni koncentrat
katumaksomab
Samo za intraperitonejsku primjenu, nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

TEKST UPOZORENJA NA NALJEPNICI KOJA SE MOŽE ODLIJEPITI, KOJU TREBA ZALIJEPITI NA ŠTRCALJKU OD 50 ML KOJA SADRŽI RAZRIJEĐENU OTOPINU ZA INFUZIJU LIJEKA KORJUNY

(dio kutije)

Razrijeđeni Korjunny.

Samo za intraperitonejsku primjenu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Korjunny 10 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

Korjunny 50 mikrograma koncentrat za otopinu za infuziju

katumaksomab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži važne podatke za vas.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Korjunny i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati lijek Korjunny
3. Kako se primjenjuje Korjunny
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Korjunny
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Korjunny i za što se koristi

Korjunny sadrži djelatnu tvar katumaksomab. Katumaksomab je monoklonsko protutijelo, vrsta bjelančevine koja se veže na ciljno mjesto na površini stanica raka. To ciljno mjesto zove se epitelna stanična adhezijska molekula (engl. *epithelial cell adhesion molecule*, EpCAM) i nalazi se na površini različitih vrsta stanica raka. Prisutno je također na stanicama raka u tekućini ascitesa. Zloćudni ascites je nakupljanje tekućine koja sadrži stanice raka u trbuhu (abdomenu) bolesnika oboljelih od raka.

Katumaksomab aktivira stanice imunosnog sustava (dio prirodne obrane tijela) kako bi se uništile stanice raka.

Korjunny se primjenjuje za liječenje zloćudnog ascitesa u odraslih osoba kada standardna terapija protiv raka više nije moguća.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati lijek Korjunny

Nemojte primati Korjunny ako ste

- alergični na katumaksomab ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- alergični na bjelančevine štakora i/ili miševa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Korjunny ili tijekom liječenja ako imate:

- znakove stanja poznatog kao sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). To je ozbiljna imunosna reakcija sa simptomima kao što su vrućica, nizak krvni tlak, zimica, otežano disanje, umor, glavobolja, ubrzani otkucaji srca i povišena razina jetrenih enzima u krvi. Uzmite u obzir upute navedene u Vašoj kartici za bolesnika, primjerice kada trebate potražiti liječničku pomoć. Možda ćete prije svake infuzije lijeka Korjunny primiti

lijekove koji ublažavaju moguće nuspojave sindroma oslobađanja citokina.

- znakove sindroma sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Mogući znaci su vrućica, ubrzani otkucaji srca, ubrzano disanje i abnormalan broj bijelih krvnih stanica. Odmah se obratite svom liječniku ako imate bilo koji od ovih znakova i razmotrite upute navedene u kartici za bolesnika.
- infekcije ili znakove infekcije kao što su osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtavica, grlobolja ili čirevi u ustima. Infekciju treba izliječiti prije nego što primite lijek Korjuny.
- nizak volumen krvi sa simptomima kao što su hladne ruke i stopala, ošamućenost, otežano mokrenje, ubrzani otkucaji srca ili slabost.
- simptome niskih razina bjelančevina u krvi kao što su slabost, nedostatak zraka ili zadržavanje tekućine.
- nizak krvni tlak sa simptomima kao što su osjećaj omaglice, nesvjestice ili slabost.
- probleme s jetrom, uključujući krvni ugrušak ili začepljenje portalne vene (krvne žile koja prenosi krv u jetru iz crijeva, slezene, gušterače i žučnog mjehura).
- probleme s bubrežima.

Pretrage i kontrole

- Prije nego što primite lijek Korjuny, liječnik će provjeriti stanja koja mogu utjecati na vaš protok krvi. To će uključivati pretrage vašeg volumena krvi, razine bjelančevina u krvi, krvnog tlaka, pulsa i funkcije bubrega.
- Tijekom ili nakon infuzije lijeka Korjuny mogu se pojaviti reakcije povezane s infuzijom. Te reakcije ponekad mogu biti teške sa simptomima poput vrućice, niskog krvnog tlaka, zimice, glavobolje, mučnine, povraćanja, boli u mišićima i zglobovima, vrlo brzih otkucaja srca i nedostatka zraka. Preporučuje se da ste pod nadzorom liječnika najmanje 24 sata nakon prve infuzije i najmanje 6 sati nakon svake sljedeće infuzije.
- Vaš liječnik može provesti i dodatne pretrage kako bi provjerio funkciju vaše jetre tijekom liječenja lijekom Korjuny.

Djeca i adolescenti

Korjuny se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Ostali lijekovi i Korjuny

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka Korjuny tijekom trudnoće, dojenja i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Učinci lijeka Korjuny na plod u razvoju nisu poznati i ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Korjuny.

Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Nije poznato izlučuje li se katumaksomab u majčino mlijeko. Može postojati rizik za novorođenčad/dojenčad tijekom dojenja. Ako dojite, obratite se svom liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako tijekom ili nakon primjene lijeka imate nuspojave kao što su omaglica ili nuspojave povezane s infuzijom.

Korjuny sadrži polisorbata 80 i natrij

Ovaj lijek sadrži 21,6 mikrograma polisorbata 80 u jednoj Korjuny 10 mikrograma napunjenoj štrcaljki i 108 mikrograma polisorbata 80 u jednoj Korjuny 50 mikrograma napunjenoj štrcaljki.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Količina natrija primijenjena u jednoj infuziji veća je od one sadržane u lijeku zbog razrjeđivanja koncentrata otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Prije svake primjene lijeka Korjuna daje se dodatnih 500 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %), a 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) daje se paralelno sa svakom primjenom lijeka Korjuna.

3. Kako se primjenjuje lijek Korjuna

Lijek Korjuna primat ćete pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka.

Prije početka i tijekom liječenja primat ćete lijekove za smanjenje vrućice, boli ili upale uzrokovane lijekom Korjuna.

Korjuna se daje kao infuzija u trbušnu šupljinu u trajanju od najmanje 3 do najviše 6 sati. Primit ćete četiri infuzije s postupnim povećanjem doze: 10, 20, 50 i 150 mikrograma. Infuzije se daju u razmacima od najmanje dva kalendarska dana bez infuzije. Na primjer, infuziju ćete primiti 0., 3., 7. i 10. dana. Međutim, vaš liječnik može odlučiti produljiti vrijeme između infuzija kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Ukupno razdoblje liječenja ne smije biti dulje od ukupno 21 dana.

Kateter je postavljen u trbušnu šupljinu tijekom cijelog razdoblja liječenja, do dana nakon posljednje infuzije.

Nakon prve infuzije lijeka Korjuna bit ćete pod nadzorom liječnika najmanje 24 sata radi moguće pojave reakcija povezanih s infuzijom i najmanje 6 sati nakon svake sljedeće infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- **nuspojave povezane s infuzijom**

Tijekom i nakon infuzije lijeka Korjuna bolesnici mogu imati nuspojave povezane s infuzijom. To uključuje simptome kao što su vrućica, nizak krvni tlak, zimica, glavobolja, mučnina, povraćanje, bol u mišićima i zglobovima. Također može uzrokovati ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, kožne simptome i umor. Ti se simptomi javljaju uglavnom unutar 24 sata nakon infuzije i mogu postati opasni po život. Takve nuspojave zahtijevaju hitno liječenje.

Vaš liječnik može razmotriti smanjenje brzine infuzije lijeka Korjuna ili davanje dodatne terapije za ublažavanje ozbiljnih simptoma.

Ostale nuspojave mogu se pojaviti sa sljedećom učestalošću:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- sindrom upalnog odgovora koji se naziva sindrom otpuštanja citokina – vidjeti dio 2., „Upozorenja i mjere opreza”
- mučnina, povraćanje, proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- vrućica, zimica, umor, bol
- povećane razine C-reaktivne bjelancevine u krvi (marker upale)

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija
- smanjen broj crvenih krvnih stanica
- povećan broj bijelih krvnih stanica ili određenih bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili
- nedostatak određenih bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti
- sindrom sistemskog upalnog odgovora – vidjeti dio 2., „Upozorenja i mjere opreza”
- preosjetljivost
- smanjen apetit
- dehidracija
- niska razina natrija, kalija ili kalcija u krvi
- povećana razina šećera u krvi
- smanjena razina bjelancevina u krvi, kao što je albumin
- tjeskoba
- omaglica
- ubrzani otkucaji srca
- nizak ili visok krvni tlak
- navale crvenila, navale vrućine
- nelagoda u trbuhu (abdomenu), vjetrovi
- žgaravica
- bol u gornjem dijelu trbuha
- djelomično začepljenje (opstrukcija) crijeva
- povećana razina bilirubina u krvi, žute tvari koja nastaje razgradnjom pigmenta krvi
- upala žučnih vodova
- alergijska upala kože
- osip, crvenilo kože, svrbež
- prekomjerno znojenje
- bol u leđima, bol u mišićima, bol u zglobovima
- krv u mokraći, višak bjelancevina u mokraći
- slabost
- bol u prsnom košu
- upala
- oticanje tkiva uzrokovano viškom tekućine
- bolest slična gripi
- opće loše osjećanje
- nakupljanje tekućine u rukama i/ili nogama
- nedovoljna opskrba tijela ili određenog dijela tijela kisikom
- poteškoće s disanjem, tekućina u prsnom košu
- povećane razine jetrenih enzima, kao što su alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, gama-glutamilttransferaza
- povišena tjelesna temperatura
- povećana razina uree, prokalcitonina, amilaze, kreatinin fosfataze, kreatinina (tvari koja nastaje razgradnjom mišićnog tkiva) u krvi
- smanjena razina pigmenta crvenih krvnih stanica
- povećan broj trombocita u krvi
- smanjena ukupna količina bjelancevina
- smanjena tjelesna težina

manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- gljivična infekcija kandidom
- kožna infekcija
- upala masnog tkiva ispod kože s kožnim čvorićima na listovima
- infekcija virusom herpes simplex, lokalizirana infekcija, infekcija mokraćnog sustava
- upala pluća
- smanjen broj trombocita, smanjeno zgrušavanje krvi
- nedostatak bijelih krvnih stanica kao što su neutrofili

- niska razina šećera u krvi
- niska razina magnezija u krvi
- zadržavanje tekućine
- nemir, depresija
- neuobičajen osjećaj peckanja, svrbeža i trnaca
- osjetilni poremećaji u šakama ili stopalima uzrokovani oštećenjem živaca
- poremećaj živaca koji istodobno utječe na mnoge živce u rukama i/ili nogama
- nesvjestica, letargija
- nekontrolirano drhtanje, napadaji
- poremećaj okusa
- zamućen vid
- osjećaj ubrzanih otkucaja srca, nepravilni otkucaji srca
- slabost srca
- začepljenje plućne arterije
- otežano disanje, grč bronhijalnih mišića
- kašalj, štucanje
- pomicanje upalnih ili tumorskih stanica u plućnom tkivu, zatajenje pluća
- bol u grlu i ždrijelu
- ubrzano disanje, piskanje pri disanju
- abnormalni grčevi
- suha usta
- gubitak pokretljivosti crijeva
- smanjeno pražnjenje želudca
- bol u donjem dijelu trbuha
- tvrdoća trbuha
- nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini
- vraćanje žuči iz prvog dijela tankog crijeva u želudac
- poremećaj želudca
- smanjena pokretljivost želudca i crijeva
- upala ovojnice koja obavlja trbušnu šupljinu i pokriva organe u trbušnoj šupljini
- nagon na povraćanje
- začepljenje (opstrukcija) tankog crijeva
- nelagoda u želudcu
- povraćanje krvi
- upala unutarnje ovojnice usta
- upala jetre uz uništenje stanica, upala jetre potaknuta lijekom
- zatajenje jetre
- smanjen protok žuči
- poremećena funkcija jetre
- žutilo kože ili bjeloočnica uzrokovano problemima s jetrom
- noćno znojenje
- crvenilo dlana, koprivnjača i druge kožne reakcije
- bol u kostima, bol u bokovima
- bol u mišićima i kostima, bol u rukama i nogama
- bolno i teško mokrenje, smanjeno izlučivanje mokraće
- povećan broj bijelih krvnih stanica u mokraći
- zatajenje bubrega, bol bubrega
- upala na mjestu primjene
- bol na mjestu katetera, istjecanje tekućine
- osjećaj sitosti nakon unosa vrlo male količine hrane
- osjećaj hladnoće ili vrućine
- reakcija na mjestu injekcije
- upala sluznice
- žeđ

- crvenilo kože na mjestu katetera
- opće pogoršanje zdravlja
- bol u zdjelici
- odstupanja u rezultatima pretraga funkcije jetre, povišeni jetreni enzimi
- povišena razina jetrenih enzima transaminaza
- smanjena zasićenost kisikom u krvi
- povišene razine konjugiranog bilirubina, mokraćne kiseline, fibrinogena, laktat dehidrogenaze, lipaze u krvi
- smanjene razine željeza i klorida u krvi
- smanjena tjelesna temperatura
- smanjen postotak krvnih stanica na volumen krvi
- urobilin u mokraći
- stanice u urinu, uključujući bijele krvne stanice
- produljeno aktivirano tromboplastinsko vrijeme – test za kontrolu zgrušavanja krvi
- povišen međunarodni normalizirani omjer, što pokazuje da se krv zgrušava presporo
- problemi tijekom primjene: bol, razdvajanje rubova rane, anastomotske komplikacije (npr. krvarenje ili curenje na spojevima između krvnih žila ili šupljih organa)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Korjunny

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i štrcaljki iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je odmah upotrijebiti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži lijek Korjunny

- Djelatna tvar je katumaksomab.
Jedna Korjunny 10 mikrograma napunjena štrcaljka sadrži 10 mikrograma katumaksomaba u 0,1 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.
Jedna Korjunny 50 mikrograma napunjena štrcaljka sadrži 50 mikrograma katumaksomaba u 0,5 ml otopine, što odgovara 0,1 mg/ml.
- Ostali sastojci su natrijev citrat (E331), monohidrat limunske kiseline (E330), polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije. Vidjeti dio 2.: „Korjunny sadrži polisorbitat 80 i natrij“.

Kako Korjunny izgleda i sadržaj pakiranja

Korjunny je bistar i bezbojni koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) u napunjenim staklenim štrcaljkama sa zatvaračem vrha.

Veličine pakiranja:

- Korjunny 10 mikrograma: 3 napunjene štrcaljke i 5 kanila u kutiji s oznakom plave boje
- Korjunny 50 mikrograma: 4 napunjene štrcaljke i 5 kanila u kutiji s oznakom crvene boje

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Atnaahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danska

Proizvođač

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove:

<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Materijal i oprema potrebni za razrjeđivanje i primjenu lijeka Korjuny:

- otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)
- polipropilenske štrcaljke od 50 ml
- zatvarač za polipropilenske štrcaljke od 50 ml
- polietilenske perfuzijske cjevčice unutarnjeg promjera 1 mm i duljine 150 cm
- polikarbonatni infuzijski ventili / Y priključci
- poliuretanski kateteri obloženi silikonom
- precizna perfuzijska pumpa

Razrjeđivanje prije primjene

Lijek Korjuny treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom odgovarajuće aseptičke tehnike.

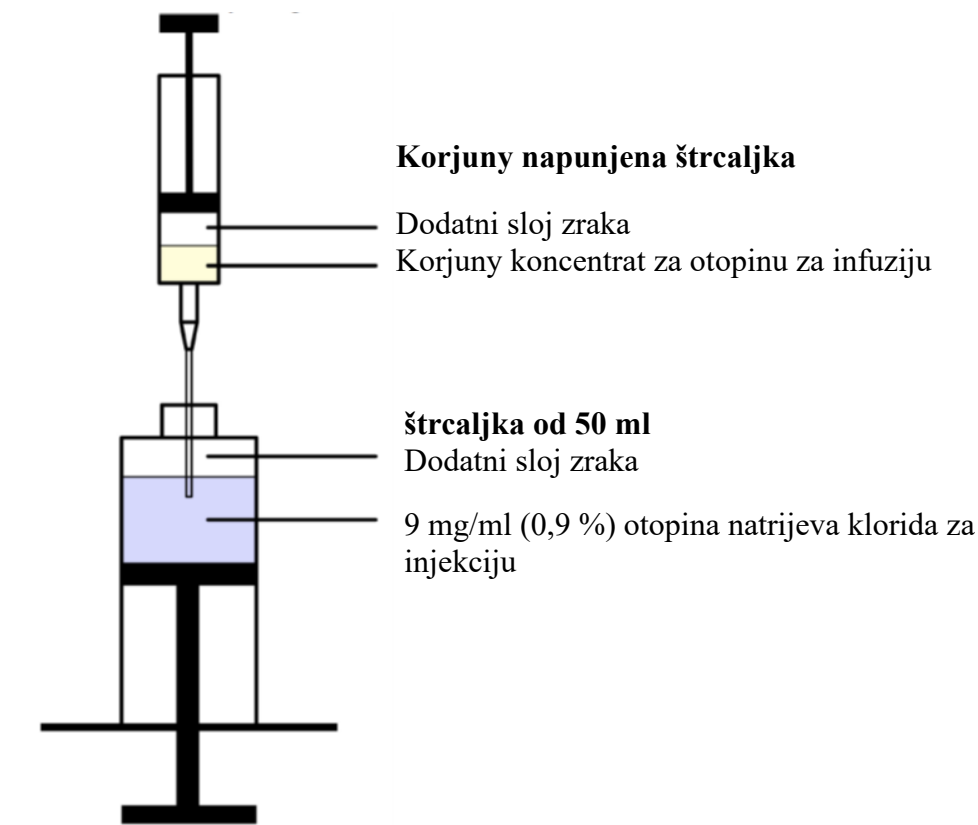
Vanjska površina napunjene štrcaljke nije sterilna.

- Volumen otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) naveden u tablici 5. izvlači se štrcaljkom od 50 ml.
- Dodatni sloj zraka od najmanje 3 ml ostavi se u štrcaljki od 50 ml.
- Napunjena(e) štrcaljka(e) lijeka Korjuny potrebne jačine navedena(e) u tablici 5. u nastavku treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost stranih čestica ili promjena boje.
- Nježno se ukloni zatvarač vrha pri čemu je vrh napunjene štrcaljke usmjeren prema gore. **Nemojte** odvrtni ni rotirati čep.
- Priložena kanila se pričvrsti na napunjenu štrcaljku i ukloni štitnik kanile. Za svaku štrcaljku mora se upotrijebiti nova kanila.
- Kanila se umetne kroz otvor štrcaljke od 50 ml tako da bude uronjena u otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) (slika 2).
Korjuny napunjenu štrcaljku **nemojte** primijeniti izravno bolesniku.
- Cjelokupni sadržaj napunjene štrcaljke ubrizgava se u otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %).

- Potisni klip se **ne smije** povlačiti unatrag radi ispiranja napunjene štrcaljke kako bi se izbjegla kontaminacija i osiguralo da je istisnut ispravan volumen.
- Na temelju tablice 5 ponavljaju se prethodni koraci kako bi se ubrizgao potreban broj napunjenih štrcaljki u štrcaljku od 50 ml.
- Štrcaljka od 50 ml se zatvori zatvaračem i lagano protrese kako bi se promiješala otopina.
- Nakon uklanjanja zatvarača, svi mjehurići zraka uklanjaju se iz štrcaljke od 50 ml.
- Crvena naljepnica koja se može odlijepiti, koja se nalazi unutar poklopca kutije i prikazuje tekst „Razrijeđeni Korjuni. Samo za intraperitonejsku primjenu.” mora se pričvrstiti na štrcaljku od 50 ml. Radi se o mjeri opreza kako bi se osiguralo da se Korjuni primijeni samo intraperitonejski.
- Štrcaljka od 50 ml umeće se u infuzijsku pumpu.

Tablica 5. Broj napunjenih štrcaljki i volumeni potrebni za pripremu Korjuna otopine za intraperitonejsku infuziju

Infuzija/doza	Broj napunjenih štrcaljki od 10 mikrograma	Broj napunjenih štrcaljki od 50 mikrograma	Ukupan volumen Korjuna koncentrata za otopinu za infuziju	Otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)	Konačan volumen za primjenu
1. infuzija/ 10 mikrograma	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infuzija/ 20 mikrograma	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infuzija/ 50 mikrograma	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infuzija/ 150 mikrograma	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Način primjene

Kateter za intraperitonejsku primjenu postavlja uz pomoć ultrazvuka liječnik s iskustvom u intraperitonejskoj primjeni lijeka. Kateter se koristi za drenažu ascitesa i primjenu razrijeđene otopine za infuziju lijeka Korjuna i otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Preporučuje se da kateter ostane u trbušnoj šupljini tijekom cijelog razdoblja liječenja. Može se ukloniti na temelju prosudbe nadležnog liječnika dan nakon posljednje infuzije.

Prije svake primjene lijeka Korjuna tekućina ascitesa mora se drenirati do prestanka spontanog istjecanja ili do ublažavanja simptoma (vidjeti dio 4.4.). Nakon toga se prije svake primjene lijeka Korjuna daje infuzija od 500 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se omogućila distribucija protutijela u trbušnoj šupljini.

Razrijeđena otopina za infuziju lijeka Korjuna daje se intraperitonejski konstantnom primjenom infuzijskom pumpom tijekom najmanje 3 sata kako slijedi:

- Povezana perfuzijska cjevčica infuzijske pumpe ispuni se razrijeđenom otopinom za infuziju.
- Perfuzijska cjevčica se spoji na Y priključak.
- Paralelno sa svakom primjenom lijeka Korjuna, 250 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) daje se infuzijom putem infuzijskog ventila / Y priključka u perfuzijskom dijelu katetera.
- Brzina pumpe se prilagođava u skladu s volumenom koji se primjenjuje i predviđenim trajanjem infuzije od najmanje tri sata.
- Kada je štrcaljka od 50 ml koja sadrži razrijeđenu otopinu za infuziju lijeka Korjuna prazna, zamjenjuje se štrcaljkom od 50 ml koja sadrži 20 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se iz linije isprala otopina zaostala u perfuzijskom dijelu (približno 2 ml), pod nepromijenjenim uvjetima primjene. Preostala otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) može se baciti.
- Kateter se drži zatvoren do sljedeće infuzije.
- Dan nakon posljednje infuzije provodi se drenaža ascitesa do prestanka spontanog istjecanja. Nakon toga se kateter može ukloniti.

Zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.