

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Korjony 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
Korjony 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Korjony 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mikrogramm katumaxomabot* tartalmaz 0,1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

*patkány-egér hibrid IgG2 monoklonális antitest, amelyet patkány-egér hibrid hibridóma sejtvonalon állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

21,6 mikrogramm poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Korjony 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

50 mikrogramm katumaxomabot* tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

*patkány-egér hibrid IgG2 monoklonális ellenanyag, amelyet patkány-egér hibrid-hibridóma sejtvonalon állítanak elő

Ismert hatású segédanyag

108 mikrogramm poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).
Tiszta és színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Korjony rosszindulatú ascites intraperitonealis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik epithelialis sejtheadhéziós molekula (EpCAM)-pozitív karcinómában szenvednek, és akik nem részesülhetnek további szisztémás daganatellenes kezelésben.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Korjuny-t a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

EpCAM-vizsgálat

Az EpCAM-expressziót a klinikai vizsgálatok során validált immunocitokémiai vizsgálattal határozták meg, amelyet malignus ascites mintákon alkalmaztak, ≥ 400 EpCAM-pozitív sejt / 10^6 analizált ascites sejt pozitivitási küszöbértékkel.

Amennyiben a megfelelő rendeltetési céllal rendelkező, CE-jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai eszköz nem áll rendelkezésre, a klinikai gyakorlatban alkalmazott alternatív vizsgálatokat validálni kell, és igazolni kell a megfelelő analitikai teljesítményjellemzőket erre a rendeltetésre való felhasználásra.

Adagolás

Az intraperitonealis infúzió előtt a citokin felszabadulási tünetek profilaktikus kezelésére szolgáló gyógyszerek, például fájdalomcsillapító, lázcsillapító és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A katumaxomab-kezelés mellékhatásait az orvosi javallatoknak és a jelenlegi standard ellátásnak megfelelően kell kezelni.

A Korjuny adagolási rendje az 1. táblázatban felsorolt négy intraperitonealis infúzióból áll.

1. táblázat: Korjuny adagolási rend

Infúzió száma	Adag	Nap
1.	10 mikrogramm	0.
2.	20 mikrogramm	3.
3.	50 mikrogramm	7.
4.	150 mikrogramm	10.

A betegeket a Korjuny első infúziója után legalább 24 órán keresztül szoros orvosi felügyelet alatt kell tartani. A többi adagot illetően a betegeknek a kezelőorvos döntése szerint a betegbiztonság garantálása érdekében a Korjuny infúzióját követően legalább 6 órán át vagy hosszabb ideig kórházban kell tartózkodniuk.

Az infúzió napjai közötti időintervallum szükség esetén a kezelőorvos döntése alapján meghosszabbítható a mellékhatások kockázatának minimalizálása érdekében. A teljes kezelési időtartam nem haladhatja meg a 21 napot.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében és/vagy a májtérfogat több mint 70%-át érintő metasztázisos betegség és/vagy portális vénás thrombosis/obstrukció esetén nem történt vizsgálat. Ezeknek a betegeknek a Korjuny-vel történő kezelését csak az előny-kockázat profil alapos értékelését követően szabad fontolóra venni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ezeknek a betegeknek a Korjuny-vel történő kezelését csak az előny-kockázat profil alapos értékelését követően szabad fontolóra venni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Korjunny biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Korjunny kizárólag intraperitonealis infúzióként alkalmazható.

A Korjunny nem adható be intraperitonealis bolusban vagy bármely más módon. Az alkalmazandó perfúziós rendszerre vonatkozó információkat lásd a 6.5 pontban.

A Korjunny-t állandó sebességű intraperitonealis infúzió formájában kell beadni, legalább 3 órás infúziós idővel. A klinikai vizsgálatokban 3 órás és 6 órás infúziós időket vizsgáltak. A 4 adag közül az elsőnél a beteg egészségi állapotától függően 6 órás infúziós idő is mérlegelhető.

A gyógyszer alkalmazása előtt szükséges óvintézkedések

A Korjunny alkalmazása előtt az oldatos infúzióhoz használt koncentrátumot 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióban hígítják. A hígított KORJUNY oldatos infúziót intraperitonealisan adják be állandó sebességű infúzió formájában, megfelelő pumpás rendszer segítségével.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Túlérzékenység az egérfélék (patkány és/vagy egér) fehérjéivel szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Korjunny nem adható bolusként vagy bármilyen más módon, csak intraperitonealisan.

Citokinfelszabadulással kapcsolatos tünetek (CRS)

Mivel a proinflammatorikus és citotoxikus citokinek felszabadulását a katumaxomab immun- és daganatsejtekhez való kötődése indítja el, citokinfelszabadulással kapcsolatos klinikai tüneteket jelentettek a katumaxomab alkalmazása során és azt követően, beleértve a láz, hypotensio, gastrointesztinális tünetek, fejfájás, myalgia, arthralgia, tachycardia, hidegrázás, légzőszervi tünetek, bőrtünetek és fáradtság eseteit.

A premedikáció ellenére (lásd 4.2 és 5.1 pont) a betegek tapasztalhatnak a fent leírtak szerinti, legfeljebb 4-es fokozatú CRS-t (lásd 4.8 pont). Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a CRS jelei vagy tünetei jelentkeznek. A CRS-t az orvosi javallatoknak és a jelenlegi standard ellátásnak megfelelően kell kezelni.

Szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS)

A SIRS (egyidejű láz, megnövekedett szívritmus és légzési ritmus, valamint a rendellenes leukocytaszám) izolált előfordulásáról számoltak be a katumaxomab-kezelés során és azt követően. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a SIRS jelei vagy tünetei jelentkeznek. A SIRS-t az orvosi javallatoknak és a jelenlegi standard ellátásnak megfelelően kell kezelni.

Akut fertőzések

Az immunrendszert befolyásoló tényezők, különösen akut fertőzések fennállása esetén a katumaxomab alkalmazása nem javasolt. A Korjunny alkalmazása előtt és után ellenőrizni kell, hogy nem alakulnak-e ki a betegeknél a fertőzés jelei és tünetei, és megfelelően kell kezelni őket.

A betegek hemodinamikai állapotát befolyásoló betegségek

A Korjunny-kezelés előfeltétele az ascites elvezetése megfelelő orvosi kezelés révén a stabil keringési és renális funkciók biztosítása érdekében. A kezelésnek tartalmaznia kell legalább az ascites elvezetését a spontán áramlás leállásáig vagy a tünetek enyhüléséig.

Minden egyes Korjunny infúzió előtt ellenőrizni kell a vér mennyiségét, a vér fehérjetartalmát, a vérnyomást, a pulzust és a vesefunkciót. Minden Korjunny infúzió előtt meg kell oldani az olyan állapotokat, mint a hypovolaemia, a hypoproteinaemia, a hypotensio, a keringési dekompenzáció és az akut vesekárosodás.

Májműködés

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A katumaxomab-infúziók után a májparaméterek átmeneti emelkedését figyelték meg a klinikai vizsgálatokban, amely a betegek többségénél röviddel az utolsó katumaxomab-infúzió befejezését követően javult. Ritka esetekben előfordulhat katumaxomab okozta májkárosodás (DILI) vagy hepatitis, ami akár végzetes kimenetelű májelégtelenséghez is vezethet. A Korjunny-vel kezelt betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a klinikailag szignifikáns mértékben emelkedett májparaméterek jelei miatt.

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket és/vagy a májtérfogot több mint 70%-át érintő metasztázisos betegség és/vagy a portális vénás thrombosis/obstrukció által érintett betegeket nem vizsgálták. Ezeknek a betegeknél a katumaxomabbal történő kezelését csak az előny-kockázat alapos értékelését követően szabad fontolóra venni (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A katumaxomab nem a vesén keresztül választódik ki. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgálták. Ezeknek a betegeknél a Korjunny-vel történő kezelését csak az előny-kockázat profil alapos értékelését követően szabad fontolóra venni (lásd 5.2 pont).

Hasi fájdalom

A hasi fájdalomról gyakran számoltak be mellékhatásként. Ezt az átmeneti hatást részben az intraperitoneális alkalmazási mód következményének tekintik.

Monitorozás

A Korjunny infúzió beadását követően javasolt a beteg megfelelő monitorozása, szoros orvosi felügyelet mellett, az első Korjunny infúziót követően legalább 24 órán keresztül és az azt követő infúziók után legalább 6 órán keresztül.

Fizikai teljesítőképesség és testtömegindex (BMI)

Az IP-REM-AC-01 pivotális vizsgálatban a 60 alatti Karnofsky-féle teljesítménypontszámmal rendelkező, illetve a 17 kg/m²-nél alacsonyabb és 40 kg/m²-nél magasabb BMI-vel rendelkező betegeket nem vizsgálták. Ezeknek a betegeknél a Korjunny-vel történő kezelése a kezelőorvos döntése alapján történik.

Betegkártya

A gyógyszer felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a Korjunny-terápia kockázatait. A betegnek át kell adni a betegkártyát és fel kell hívni a figyelmét arra, hogy azt mindig tartsa magánál. A

betegkártya leírja a CRS és SIRS gyakori jeleit és tüneteit, és utasításokat ad arra vonatkozóan, hogy a betegnek mikor kell orvoshoz fordulnia.

Segédanyag

Ez a gyógyszer 21,6 mikrogramm poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként (Korjony 10 mikrogramm), illetve 108 mikrogramm poliszorbát 80-at előretöltött fecskendőnként (Korjony 50 mikrogramm). A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként (0,6 ml), azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Az infúzióként beadott nátrium mennyisége a koncentrációt 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő hígítása miatt a gyógyszerben található magasabb. Minden Korjony alkalmazás előtt további 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót, minden Korjony alkalmazással párhuzamosan pedig további 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni. Lásd 6.6. pont.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

A Korjony alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes korú nőknek, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Terhesség

A katumaxomab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). A Korjony alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a katumaxomab/a katumaxomab metabolitjai kiválasztódnak-e a (humán) anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Korjony alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A katumaxomab termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Korjony kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az infúzióval kapcsolatos tüneteket mutató betegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek nem enyhülnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a pyrexia (62%), a hasi fájdalom (42%), a nausea (41%) és a

hányás (38%) voltak. A legsúlyosabb mellékhatások a szisztémás gyulladásos válasz szindróma és a májelégtelenség.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások 11 vizsgálat – köztük 4, malignus eredetű ascitesben szenvedő betegekkel végzett vizsgálat és 7, különböző egyéb daganatokban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat – integrált biztonságossági elemzéséből származnak. Ide tartoznak az IP-REM-AC-01 pivotális vizsgálatból származó, randomizált, kontrollós fő vizsgálati időszak adatai. A vizsgálatban részt vevő 517 beteg közül 293 beteg kapott katumaxomabot intraperitoneálisan 6 órás infúzióban, 224 beteg pedig katumaxomabot intraperitoneálisan 3 órás infúzióban.

A 2. táblázat a mellékhatásokat MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban sorolja fel. A gyakorisági csoportok a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben szerepelnek.

2. táblázat A katumaxomab-kezelésben részesülő betegek által jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Fertőzés
	Nem gyakori	Orális candidiasis, bőrfertőzés, erythema induratum*, herpes simplex*, lokális fertőzés*, pneumonia*, húgyúti fertőzés*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, leukocytosis, lymphopenia
	Nem gyakori	Coagulopathia*, leukopenia*, neutropenia*, thrombocytopenia*, thrombocythaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Citokinfelszabadulási szindróma**
	Gyakori	Szisztémás gyulladásos válasz szindróma, túlérzékenység*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Csökkent étvágy, dehydratio, hypokalaemia, hyponatraemia, hypoalbuminaemia, hyperglykaemia*, hypocalcaemia*, hypoproteinaemia*
	Nem gyakori	Folyadékvirosszatartás*, hypoglykaemia, polydipsia, hypomagnesaemia*
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás*
	Nem gyakori	Izgatottság, depresszió*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés
	Nem gyakori	Ájulás, remegés, paraesthesia, görcsrohamok*, letargia, perifériás szenzoros neuropátia*, polineuropátia*, dysgeusia*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo*
Szívbetegségek	Gyakori	Tachycardia

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Sinus tachycardia, palpitáció*, arrhythmia*, szívelégtelenség*
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, hypotensio, kipirulás, hőhullámok*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Dyspnoea*, hypoxia, pleurális effúzió*
	Nem gyakori	Tüdőembólia, akut légzési distressz szindróma*, bronchospasmus*, köhögés*, csuklás*, tüdőinfiltráció*, pharyngolaryngealis fájdalom, légzési distressz*, légzési elégtelenség*, tachypnoe*, sípoló légzés*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, nausea, hányás, diarrhoea
	Gyakori	Hasi diszkomfort érzés, hasi puffadás, gyomortáji fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, subileus, flatulencia*
	Nem gyakori	Hasi görcsök, szájszárazság, ileus paralyticus, csökkent gyomorürülés, hasmerevség*, ascites*, duodenogastricus reflux*, gyomorbetegség*, gastrointestinalis hypomotilitas*, gyomorégés*, peritonitis*, öklendezés*, vékonybélzáródás*, gyomorpanaszok*, alhasi fájdalom, haematemesis*, stomatitis*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hyperbilirubinaemia, cholangitis*
	Nem gyakori	Citolitikus hepatitis***, májelégtelenség****, cholestasis*, rendellenes májműködés*, toxikus hepatitis*, sárgaság*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	allergiás dermatitis, kiütés, erythema, hyperhidrosis, pruritis
	Nem gyakori	éjszakai verejtékezés, urticaria, palmaris erythema*, viszkető kiütés*, bőrreakciók
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás, myalgia, arthralgia*
	Nem gyakori	csontfájdalom, lágyéktáji fájdalom*, mozgásszervi fájdalom*, végtagfájdalom*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Haematuria, proteinuria*
	Nem gyakori	Dysuria*, leukocyturia, oliguria*, veseelégtelenség*, akut vesebetegség*, vesefájdalom*
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Kismedencei fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Pyrexia, hidegrázás, fáradtság, fájdalom
	Gyakori	Asthenia*, gyulladás, ödéma, mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség*, rossz közérzet*, perifériás ödéma*
	Nem gyakori	Az alkalmazás helyén fellépő gyulladás, a katéter helyén fellépő

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
		fájdalom, korai jóllakottság-érzet*, extravazáció, hidegérzet*, forróságérzés*, az injekció beadásának helyén jelentkező reakció*, nyálkahártya-gyulladás*, szomjúság, a katéter helyén fellépő erythema*, általános fizikai egészsésgromlás*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	C-reaktív fehérje emelkedett szintje
	Gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint a vérben, emelkedett testhőmérséklet, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint, csökkent haemoglobinszint, emelkedett neutrofilszám, csökkent összfehérjeszint, testtömegcsökkenés, emelkedett fehérvérsejtszám, emelkedett kreatininszint*, csökkent káliumszint a vérben*, emelkedett májenzimszint*, emelkedett prokalcitoninszint*, emelkedett karbamidszint a vérben, emelkedett véramiláz-szint*, emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint a vérben*, emelkedett vérlemezkesszám*
	Nem gyakori	Emelkedett konjugált bilirubinszint, csökkent testhőmérséklet, csökkent oxigénszaturáció, emelkedett transzamináz-szint, emelkedett vér fibrinogén-szint*, csökkent a vas szintje a vérben*, emelkedett a vér laktát-dehidrogenáz* szintje, emelkedett vérnyomás*, sejtek jelenléte a vizeletben*, a májenzimek magas szintje, a hematokrit szintje csökkent, a lipázsint emelkedése*, májfunkciós vizsgálat rendellenes eredménye*, csökkent vörösvérsejtszám*, urobilin jelenléte a vizeletben, fehérvérsejtek a vizeletben eredmény pozitív*, aktivált tromboplastinidő megnyúlása*, kloridszint csökkenése a vérben *, nátriumszint csökkenése a vérben *, húgysavszint növekedése a vérben *, Nemzetközi normalizált arány emelkedett*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Anasztomotikus szövődmények*, procedurális fájdalom*, seb dehiszcencia*

* A csillaggal jelölt mellékhatás kifejezések azért kerültek be a táblázatba, mert a malignus ascitestől eltérő javallatokban végzett n=7 vizsgálatokat is figyelembe vettek (pl. kuratív műtéten és a katumaxomab intraoperatív alkalmazásán áteső daganatos betegek esetében)

** n=7 citokinfelszabadulási szindróma (CRS) eseményeiről számoltak be kifejezetten eseményként 517, katumaxomabbal kezelt vizsgálati alany közül 6-nál az elemzésben szereplő 11 vizsgálatban („gyakori” gyakorisági kategória). Azonban a fenti táblázatban szereplő CRS gyakorisága a CRS retrospektív, algoritmusalapú elemzésén alapul, amelyet az IP-REM-AC-01 pivotális vizsgálatban használtak, ahol az algoritmus figyelembe vette a CRS diagnózisát csakúgy, mint az olyan tünetek kombinációját, mint a láz, hypotensio, gastrointestinalis tünetek, fejfájás, myalgia, arthralgia, tachycardia, hidegrázás, légzési tünetek, bőrtünetek és fáradtság.

*** n=3 citolitikus hepatitisről 3 betegnél számoltak be; azonban 2 eset enyhe és egy mérsékelt intenzitású volt, és mind a 3 eseményt nem súlyosnak értékelték.

**** n=5 májelégtelenségi eseményről számoltak be 3 vizsgálati alanyból; minden esemény közepes intenzitású volt és nem súlyosnak értékelték. Ezeknek az eseményeknek a többsége a máj/hepatobiliaris laboratóriumi értékek növekedésében nyilvánult meg.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Citokinfelszabadulási szindróma

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS), amely a CRS jellegzetes tüneteinek (láz, alacsony vérnyomás, emésztőrendszeri tünetek, fejfájás, myalgia, arthralgia, tachycardia, hidegrázás, légzőszervi tünetek, bőrtünetek és fáradtság) előfordulása alapján került megállapításra szoros időbeli kapcsolat esetén (láz

és legalább 2 további mellékhatás 4 napos időtartamon belül). A pivotális vizsgálat elvégzésekor a katumaxomabnak kitett betegek 72%-ánál (ISS2) legalább egy, a CRS jellegzetes tünetének minősülő nemkívánatos eseményt észleltek a katumaxomab-infúzió során vagy azt követő egy napon belül. Mivel az elemzés rendkívül pontatlan volt, a kulcsfontosságú vizsgálatból származó adatokat a CRS jelenlegi meghatározásain és iránymutatásain alapuló algoritmus szerint újra elemezték. Ezen újraelemzés alapján a katumaxomabbal kezelt betegek 23%-ánál alakult ki CRS a fő vizsgálati időszakban, illetve a pivotális, klinikai, II/III. fázisú vizsgálat keresztezési időszakában. Az esetek többségében a CRS CTCAE 1-es vagy 2-es fokozatú volt. A 41 feltételezett CRS-esetből 3-as az 1-es fokozatba, 27 a 2-es fokozatba, 10 a 3-as fokozatba, 1 pedig a 4-es fokozatba tartozott. A citokinfelszabadulás tünetei gyógyszeres premedikációval enyhíthetők vagy kiküszöbölhetők (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS)

SIRS-ről (egyidejű lázzal, megemelkedett pulusszámmal és légzésszámmal, valamint kóros leukocytaszámmal együtt) számoltak be 203 beteg közül 2 betegnél, akik katumaxomab-kezelésben részesültek (157 a fő vizsgálati időszakban, 46 miután a kontrollról katumaxomabra váltották át). Mindkét betegnél a SIRS 4-es fokozatú volt, és kórházi kezelésre/a kórházi kezelés meghosszabbítására volt szükség, ami a kezelés megszakításához vezetett.

Hasi fájdalom

A pivotális vizsgálat fő vizsgálati időszakában a betegek 38,9%-ánál számoltak be mellékhatásként hasi fájdalomról, amely 3-as vagy magasabb fokozatú volt a betegek 8,9%-ánál, de tüneti kezelés mellett megszűnt.

Májra vonatkozó laboratóriumi értékek

A katumaxomab alkalmazása után gyakran a májenzimek (glutamát-piruvát-transzamináz [ALAT, GPT], glutamát-oxalacetát-transzamináz [ASAT, GOT], alkalikus foszfatáz [ALP], gamma-glutamil-transzferáz [GGT]) és az összbilirubin szintjének átmeneti emelkedését figyelték meg.

Általánosságban a laboratóriumi paraméterek változásai nem voltak klinikailag relevánsak, és többnyire a kezelés befejezését követően visszatértek a kiindulási szintre. A pivotális, klinikai, II/III. fázisú vizsgálatban 12, katumaxomabbal kezelt betegnél (5,6%) jelentkezett a normál tartomány felső határának (ULN) 3-szorosát meghaladó ALAT-emelkedés a normál tartomány felső határának (ULN) 2-szeresét meghaladó bilirubinszint mellett. 12 beteg közül 2-nél az infúzió után tovább emelkedtek az értékek, míg 10 beteg közül 10-nél az emelkedett értékek reverzibilisek voltak, és röviddel az utolsó katumaxomab-infúzió után javuló tendenciát mutattak. Csak klinikailag releváns vagy tartós növekedés esetén kell mérlegelni a további diagnosztikát vagy kezelést.

Az infúzió időtartama

A katumaxomab 3 órás infúziós időtartamára vonatkozó adatok rosszindulatú ascites és más onkológiai javallatok, főként petefészek- és gyomordaganat esetén végzett vizsgálatokból állnak rendelkezésre. A katumaxomab biztonságossági profilja 3 óra és 6 órás infúziós idő alkalmazásával általában hasonló a mellékhatások jellegét, gyakoriságát és súlyosságát illetően. Néhány mellékhatás növekvő gyakoriságát figyelték meg a háromórás beadással kapcsolatban, beleértve a hidegrázást és a hypotensiót (1-es vagy 2-es fokozat), a diarrhoeát (valamennyi fokozat), a fáradtságot (1-es vagy 2-es fokozat), az anaemiát (valamennyi fokozat) és a pleurális effúziót (1-es vagy 2-es fokozat).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A katumaxomab magasabb tervezett adagjait dóziseszkaláló vizsgálatokban tanulmányozták, egészen a katumaxomab 10-20-50-200-200 mikrogrammos dóziséval végzett egyszeri kezelési ciklusokig. Összességében a javasolt dóziséval magasabb katumaxomab dóziséval alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt hatások összhangban voltak a katumaxomab alkalmazásával és hatásmechanizmusával összefüggő, ismert mellékhatásokkal. A laboratóriumi értékek, különösen a májértékek változásai átmeneti növekedést mutattak, amelyek dóziséfüggőek voltak, és felhalmozódási tendenciát mutattak.

Kezelés

A katumaxomab esetében nem áll rendelkezésre ellenszer. Túlادagolás esetén a tüneti kezelést az orvos meglátása szerint kell megkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok ATC kód: L01FX03

Hatásmechanizmus

A katumaxomab egy trifunkcionális, patkány-egér hibrid monoklonális antitest, amely kifejezetten az epithelialis sejtheadhéziós molekula (EpCAM) és a CD3 antigén ellen irányul.

Az EpCAM antigén a legtöbb daganat, különösen a karcinóma esetében expresszáldik. A CD3-t az érett T-sejteken, a T-sejt receptor összetevőjeként expresszáldik. A katumaxomab Fc-régiójában egy harmadik, funkcionális kötődési hely lehetővé teszi a járulékos immunsejtekkel való interakciót az Fc-gamma receptorokon keresztül. A katumaxomab kötő tulajdonságai miatt a daganatsejtek, a T-sejtek és a járulékos immunsejtek közvetlen közelbe kerülhetnek. Ezáltal összehangolt immunreakció alakul ki a tumorsejtek ellen, amely különböző hatásmechanizmusokat foglal magában, például T-sejt aktivációt, T-sejt által közvetített pusztítást a granzim/perforin rendszeren keresztül, antitestfüggő sejtmediált citotoxicitást (ADCC), komplementfüggő citotoxicitást (CDC) és fagocitózist. Ez a hasüregben található daganatos sejtek pusztulását eredményezi, ezáltal megszűnik a rosszindulatú ascites egyik fő oka.

Farmakodinámiás hatások

A katumaxomab daganatellenes hatását *in vitro* és *in vivo* igazolták. A daganatsejtek hatékony, katumaxomab általi, *in vitro* elpusztítását figyelték meg az EpCAM antigén alacsony és nagy mértékű expresszióját mutató célsejtek esetében, függetlenül az elsődleges daganattípustól. A katumaxomab *in vivo* tumorellenes hatását a petefészek-daganat immunológiai károsodott egérmodelljében igazolták, ahol a tumor kialakulását késleltette a katumaxomabbal és humán perifériás vér mononukleáris sejtekkel végzett intraperitonealis kezelés.

Klinikai hatásosság

A katumaxomab hatásosságát egy II/III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték. Nem kaukázusi származású betegeket nem vontak be ebbe a klinikai vizsgálatba.

IP-REM-AC-01

Egy pivotális, kétkaros, randomizált, nyílt elrendezésű, II/III. fázisú klinikai vizsgálat, amelyben 258, az EpCAM-pozitív karcinómák miatt tüneteket mutató, malignus eredetű ascites beteg vett részt, akik közül 170-et randomizáltak a katumaxomab-kezelésre. Az EpCAM-pozitív sejtek

ascites folyadékban való jelenlétét immunhisztokémiai (IHC) vizsgálat segítségével határozták meg. A betegeknek akkor rendelték el a részvételt, ha az ascites folyadék ≥ 400 EpCAM-pozitív sejt/ 10^6 elemzett ascites sejteket tartalmazott. Ebben a vizsgálatban a paracentesis és a katumaxomab kombinációját hasonlították össze az önmagában alkalmazott paracentesis (kontroll) hatásával.

A katumaxomabot olyan betegeknél alkalmazták, akiknél a standard kezelés nem állt rendelkezésre vagy már nem volt megvalósítható, és akik legalább 60-as Karnofsky-féle teljesítménypontszámmal rendelkeztek. A katumaxomabot négy intraperitonealis infúzióként alkalmazták, a 0., 3., 7. és 10. napon 10, 20, 50 és 150 mikrogrammos, emelkedő dózisokkal. Az infúziós napokon (0., 3., 7., 10. nap) a betegek legalább 24 órán át kórházban maradtak (lásd 4.2 pont).

A randomizált betegek (n=258) körében a betegek 79%-a nő volt (100% a petefészek-daganat rétegben, 59% a nem petefészek-daganat rétegben). Az átlagéletkor 58,5 év volt a petefészek-daganat rétegben és 58,8 év a nem petefészek-daganat rétegben. A kaukázusi rasszúak az összes beteg 99%-át tették ki. A nem petefészekrák rétegben a leggyakoribb daganattípus a gyomordaganat volt (51%), amelyet az emlőrák követett (10%); az egyéb ráktípusok (vastagbél, hasnyálmirigy, tüdő, endometrium, egyéb) a nem petefészekrák rétegben a betegeknek külön-külön kevesebb mint 10%-ánál voltak jelen.

Ebben a vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a punkciómentes túlélés volt a randomizált, kontrollos fő vizsgálati időszakban, amely összetett végpont volt, amelyet a terápiás ascites punkció első szükségességéig vagy a halál bekövetkezéséig eltelt időként határoztak meg, attól függően, hogy melyik következett be előbb. A punkciómentes túlélésre vonatkozó eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. A Kaplan–Meier punkciómentes túlélésre vonatkozó becslései az 1. ábrában láthatók.

3. táblázat Az IP-REM-AC-01 vizsgálat hatásossági eredményei (punkciómentes túlélés)

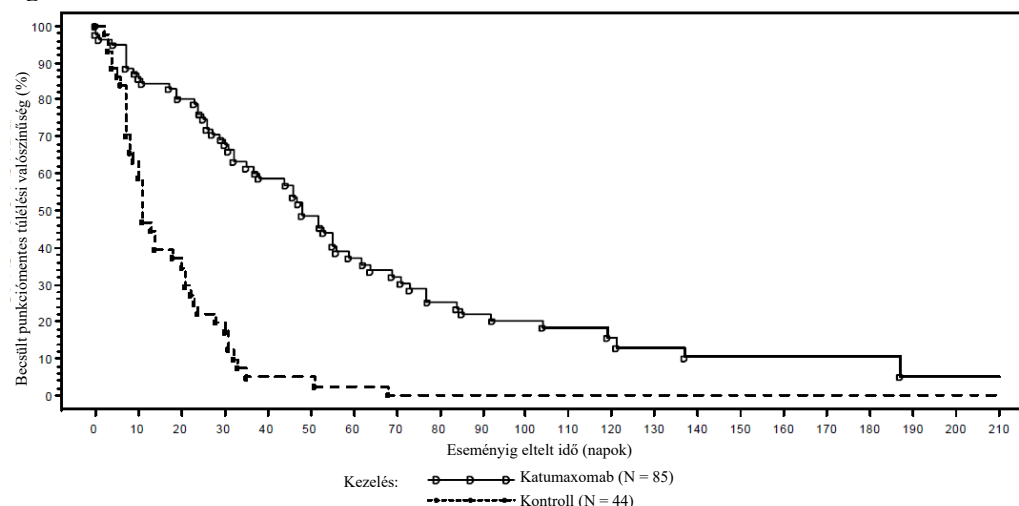
	Petefészek-daganat		Nem petefészek-daganat	
	Katumaxomab	Kontroll	Katumaxomab	Kontroll
Betegek, n	85	44	85	44
Betegek eseménnyel, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [napok], medián	48	11	30	14
95%-os CI	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-érték (logrank teszt)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95%-os CI)	Nincs kiszámítva		Nincs kiszámítva	

Azokat a betegeket, akik a vizsgálat tervezett végén terápiás punkció nélkül fejezték be a vizsgálatot, a vizsgálat tervezett befejezésének időpontjában cenzorálták. Azokat a betegeket, akik a randomizáció után, de a punkció vagy az elhalálozás végpontja előtt abbahagyták a vizsgálatot, a kezelés korai megszakításának időpontjában cenzorálták.

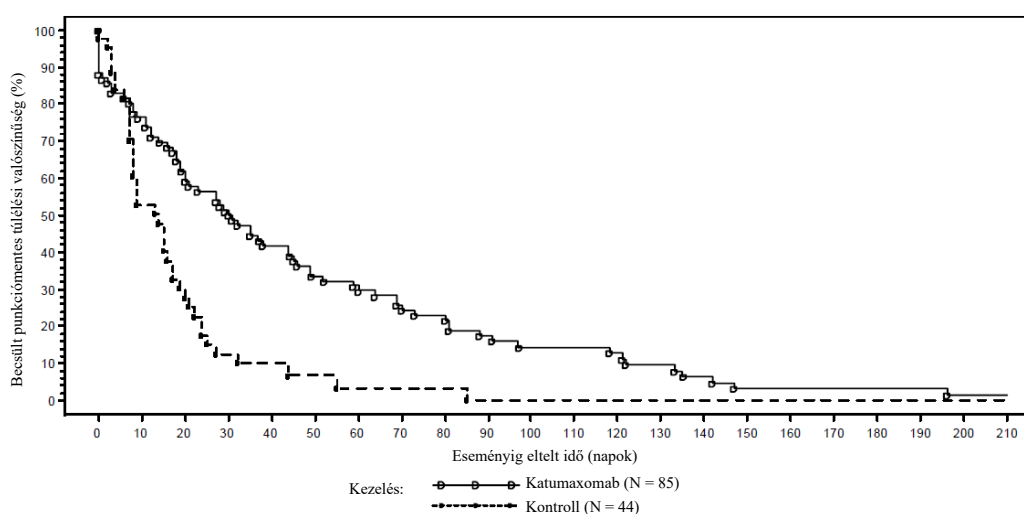
HR: relatív házárd, PuFS: punkciómentes túlélés

1. ábra A punkciómentes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-becslések az IP-REM-AC-01 vizsgálatban

Petefészek-
-daganat



Nem
petefészek-
-daganat



Az önmagában alkalmazott paracentesis (kontroll) összehasonlítva az EpCAM-pozitív karcinómák miatt malignus eredetű ascitesben szenvedő betegeknél a paracentesis és a katumaxomab-kezelés a petefészek-daganatban szenvedő betegeknél 11-ről 48 napra, a nem petefészek-daganatban szenvedő betegeknél pedig 14-ről 30 napra hosszabbította meg a punkciómentes túlélést.

A fő vizsgálati időszak befejezése után a betegek megfigyelését életük végéig folytatták, hogy értékeljék a teljes túlélést. A fő vizsgálati időszak befejezése után a paracentesis-kezelésben (kontroll) részesülő betegek áttérhettek a paracentesisre és a katumaxomabra; mindazonáltal ezeket a betegeket az áttérés ellenére kontroll betegként tartották nyilván. A paracentesis-t, illetve a katumaxomabot kapó betegeknél a teljes túlélés nem romlott a paracentesis-kezelést kapó betegekhez képest (4. táblázat).

4. táblázat Az IP-REM-AC-01 vizsgálat teljes túlélése

	Paracentesis + katumaxomab (N=170)	Paracentesis (kontroll)¹ (N=88)
Relatív hazard (HR)	0,798	
95%-os CI a HR esetében	[0,606; 1,051]	
6 hónapos túlélési arány	27,5%	17,1%
1 éves túlélési arány	11,4%	2,6%
Teljes túlélés mediánja (nap)	72	71

¹ Az áttért betegek kontrollbetegeknek számítottak, annak ellenére, hogy áttértek a paracentesis és katumomab-kezelésre; ez a kontrollcsoportban lévő 88 beteg közül 45-nél (51%) fordult elő.

Immunogenitás

A katumaxomab elleni antitestek termelődése az egérféle monoklonális antitestek intrinszik hatása. A pivotális vizsgálatból származó, katumaxomabra vonatkozó adatok azt mutatják, hogy a betegek kevesebb mint 10%-a volt antikatumaxomab antitestre pozitív a 4. infúzió előtt.

A katumaxomab elleni antitestek a betegek 95%-ánál voltak jelen egy hónappal az utolsó katumaxomab infúzió után.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Korjuny vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a malignus ascites kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A katumaxomab farmakokinetikáját négy intraperitonealis infúzió alatt és után (10, 20, 50 és 150 mikrogramm katumaxomab 6 órás infúzióban) 13, az EpCAM-pozitív karcinómák miatt tüneteket mutató, malignus ascitesben szenvedő beteg részvételével végzett, célzott vizsgálatban tanulmányozták.

A katumaxomab az ascites folyadékban és a plazmában is kimutatható volt. A koncentrációk a legtöbb betegnél az infúziók számával és az alkalmazott dózisokkal emelkedtek. A plazmaszint az egyes adagok beadását követően általában csökkent a maximális szint elérése után.

Felszívódás

A katumaxomabot intraperitonealis módon alkalmazzák, ezért azonnal rendelkezésre áll a hasüregben lévő rosszindulatú sejtek megcélzott helyén.

Eloszlás

Intraperitonealis infúzió esetében a katumaxomab a hatás kifejtendő helyén, az ascites folyadékban oszlik el. Az ascites folyadék esetében az átlagos C_{max} 7122 pg/ml, a medián pedig 3270 pg/ml volt. Intraperitonealis alkalmazást és a hasüregben lévő célsejtekhez való kötődést követően a reziduális katumaxomab változatlan formában bejut a szisztémás keringésbe. A plazma C_{max} mértani átlaga 0,5 ng/ml (0–2,3 tartomány), a plazma AUC mértani átlaga pedig 1,7 nap* ng/ml (tartomány < LLOQ (a mennyiségi meghatározás alsó határa) és 13,5 között volt).

Az ascites és a plazma katumaxomab szintjei között nagy volt a variabilitás, ami az ascites mennyiségének és a hasüreg rosszindulatú sejterhelésének tudható be.

Metabolizmus és elimináció

A katumaxomab metabolizmusa és eliminációja hasonló az endogén IgG-hoz, azaz elsősorban proteolitikus katabolizmus révén történik a szervezetben, és nem függ elsődlegesen a vesén és a májon keresztül történő eliminációtól.

A szisztémás katumaxomab, azaz a hasüregből a keringést elérő, reziduális (nem célpont-kötött) katumaxomab esetében a látszólagos terminális plazma eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) mértani átlaga 2,5 nap volt (tartomány: 0,7–17,5).

Különleges betegcsoportok

Nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A katumaxomab állatmodellekben történő alkalmazása az injekció/infúzió beadási helyén nem eredményezte abnormális, vagy a termékkel kapcsolatos akut toxicitás, illetve a helyi intolerancia jeleit. Ezek a megállapítások azonban korlátozott értékkel bírnak a katumaxomab jelentős fajspecifikus jellege miatt.

Ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát (E331)
citromsav-monohidrát (E330)
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a készítmény kizárólag a 6.6 pontban említett gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Hígítás után:

Az elkészített oldatos infúzió 2 °C–8 °C-on fizikailag és kémiaiilag 48 órán át, 25 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten pedig 24 órán át stabil. Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött fecskendő (I. típusú üveg, szilikonizált) dugattyús dugóval (brómbutil gumi) és Luer lock rendszerrel (polipropilén szilikonizált és polikarbonát), végsapkával (brómbutil gumi). Egy kanül van mellékelve.

Korjony 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

Az előretöltött fecskendő 0,1 ml oldatos koncentrátumot tartalmaz, és kék színkóddal ellátott kartondobozba csomagolják.

Kiszerelés: 3 előretöltött fecskendő és 5 kanül

Korjony 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz

Az előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatos koncentrátumot tartalmaz, és vörös színkóddal ellátott kartondobozba van csomagolva.

Kiszerelés: 4 előretöltött fecskendő és 5 kanül

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendő csak egyszer használható.

A Korjuny hígításához és beadásához szükséges anyagok és eszközök:

- 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció
- 50 ml-es polipropilén fecskendő
- kupak 50 ml-es polipropilén fecskendőkhez
- 1 mm belső átmérőjű és 150 cm hosszúságú polietilén perfúziós cső
- polikarbonát infúziós szelepek / Y csatlakozások
- poliuretán szilikonbevonatú katéterek
- precíziós perfúziós szivattyú

Alkalmazás előtti hígítás

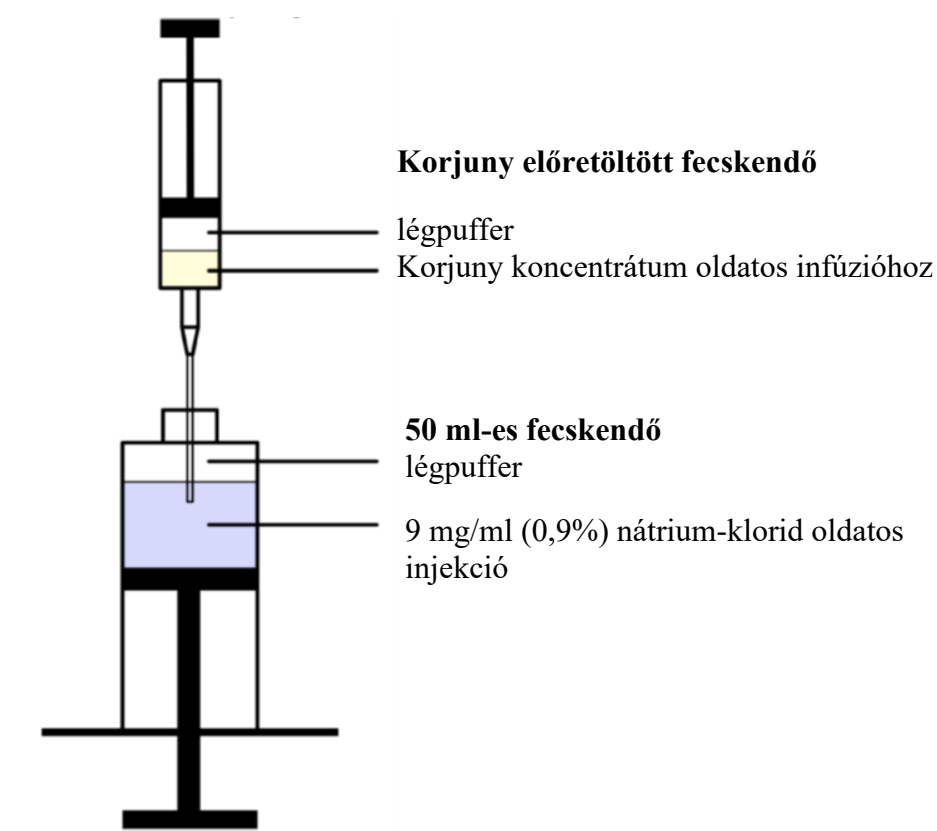
A Korjuny-t egészségügyi szakembernek kell elkészítenie megfelelő aseptikus technika alkalmazásával.

Az előretöltött fecskendő külső felülete nem steril.

- Az 5. táblázatban felsorolt, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció mennyiségét 50 ml-es fecskendővel kell felszívni.
- Az 50 ml-es fecskendő egy további, legalább 3 ml-es légpuffert tartalmaz.
- Az alábbi 5. táblázatban felsorolt, szükséges hatáserősségű Korjuny előretöltött fecskendő(ke)t szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz(nak)-e idegen részecskéket, illetve nem színeződött(színeződtek)-e el.
- Az előretöltött fecskendő hegyét felfelé tartva a védőkupakot óvatosan távolítsa el. **Ne** csavarja le vagy forgassa el a kupakot.
- A zárt kanült csatlakoztassa az előretöltött fecskendőhöz, és távolítsa el a kanül védőburkolatát. Minden fecskendőhöz új kanült használjon.
- A kanült az 50 ml-es fecskendő nyílásán keresztül vezesse be úgy, hogy a kanül 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióba kerüljön (2. ábra).
Ne adja be a Korjuny előretöltött fecskendőt közvetlenül a betegnek.
- Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatba kell fecskendezni.
- A dugattyús rudat **nem szabad** visszahúzni az előretöltött fecskendő öblítésére a szennyeződés elkerülése és a megfelelő mennyiség bejuttatásának biztosítása érdekében.
- Az 5. táblázat alapján az előző lépéseket megismétlik, hogy a szükséges számú előretöltött fecskendőt injektálják az 50 ml-es fecskendőbe.
- Az 50 ml-es fecskendőt kupakkal kell lezárni, és óvatosan fel kell rázni az oldat összekeverése érdekében.
- A kupak eltávolítását követően az 50 ml-es fecskendőből minden légbuborékot el kell távolítani.
- A doboz fedelén belül található piros, kivehető matricát a következő szöveggel: „Hígított Korjuny. Kizárólag intraperitoneális alkalmazásra” az 50 ml-es fecskendőre kell ragasztani. Ez egy elővigyázatossági intézkedés annak biztosítására, hogy a Korjuny-t kizárólag intraperitoneálisan adják be.
- Az 50 ml-es fecskendőt be kell illeszteni az infúziós szivattyúba.

5. táblázat A Korjuny-oldat intraperitonealis infúzióhoz való elkészítéséhez szükséges előretöltött fecskendők száma és mennyiségek

Infúzió / adag	10 mikrogrammos előretöltött fecskendők száma	50 mikrogrammos előretöltött fecskendők száma	A Korjuny koncentrátum oldatos infúzióhoz teljes mennyisége	9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció	A beadás végleges mennyisége
1. infúzió / 10 mikrogramm	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infúzió / 20 mikrogramm	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infúzió / 50 mikrogramm	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infúzió / 150 mikrogramm	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Az alkalmazás módja:

Az intraperitonealis alkalmazásra szánt katétert ultrahang segítségével kell behelyezni az intraperitonealis alkalmazásban jártas orvosnak. A katétert az ascites elvezetéséhez, valamint a hígított Korjuny oldatos infúzió és a 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció beadásához alkalmazzák. Javasolt, hogy a katéter a teljes kezelési időszak alatt a hasüregben maradjon. A katéter a kezelőorvos döntése alapján az utolsó infúzió beadását követő napon eltávolítható.

Minden Korjuny alkalmazás előtt az ascites folyadékot a spontán áramlás megszűnéséig vagy a tünetek enyhüléséig le kell vezetni (lásd 4.4 pont). Ezt követően minden egyes Korjuny alkalmazása előtt 500 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni az antitestek hasüregben való eloszlásának támogatására.

A hígított Korjunny oldatos infúziót intraperitonealis módon, legalább 3 órás infúziós idő alatt, folyamatos infúziós pumpás rendszer segítségével kell beadni az alábbiak szerint:

- Az infúziós szivattyú csatlakoztatott perfúziós csőberendezését előzetesen fel kell tölteni a hígított Korjunny oldatos infúzióval.
- A perfúziós cső az Y csatlakozáshoz kapcsolódik.
- Minden Korjunny alkalmazással párhuzamosan 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni infúziós szelepen / Y csatlakozáson keresztül a katéter perfúziós vezetékébe.
- A pumpa sebességét az alkalmazandó térfogatnak és a tervezett, legalább 3 órás infúziós időnek megfelelően kell beállítani.
- Amikor a hígított Korjunny oldatos infúziót tartalmazó 50 ml-es fecskendő üres, azt egy 20 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó 50 ml-es fecskendővel helyettesítik, hogy kiürüljön a perfúziós vezeték holtterfogata (körülbelül 2 ml), változatlan körülmények között. A fennmaradó 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció kidobható.
- A katétert a következő infúzióig zárva kell tartani.
- Az utolsó infúzió utáni napon az ascites levezetésére kerül sor a spontán áramlás megszűnéséig. Ezt követően a katéter eltávolítható.

Megsemmisítés

Nincs különleges követelmény.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. február 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Württemberg

Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol a Korjuny-t forgalmazzák, minden olyan beteg/gondozó, aki várhatóan katumaxomabot fog használni, hozzáférjen a betegkártyához, amely tájékoztatást nyújt és elmagyarázza a betegek számára a citokinfelszabadulási szindróma (CRS) és a szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) kockázatait. A betegkártya figyelmeztető üzenetet is tartalmaz a beteget kezelő egészségügyi szakemberek számára arról, hogy a beteg katimaxomabot kap.

A **betegkártyának** a következő főbb üzeneteket kell tartalmaznia:

- A citokinfelszabadulási szindróma/szisztémás gyulladásos válasz szindróma fő jeleinek és tüneteinek leírása.
- Annak leírása, hogy mikor kell sürgősen az egészségügyi ellátást végző intézményhez fordulni vagy sürgősségi segítséget kérni a citokinfelszabadulási szindróma/szisztémás gyulladásos válasz szindróma jeleinek és tüneteinek megjelenésekor.
- A gyógyszer felíró orvos elérhetőségei.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Korjuny 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

10 mikrogramm katumaxomabot tartalmaz 0,1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, injekciós víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
3 előretöltött fecskendő
5 steril kanül

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra, hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1826/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Korjuny 10 mikrogramm steril koncentrátum
katumaxomab
Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra, hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Korjuny 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz
katumaxomab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

50 mikrogramm katumaxomabot tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként, ami 0,1 mg/ml-nek felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 80, injekciós víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
4 előretöltött fecskendő
5 steril kanül

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt
betegtájékoztatót!
Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra, hígítás
után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10 KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1826/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Korjuny 50 mikrogramm steril koncentrátum
katumaxomab
Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra, hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**FIGYELMEZTETŐ SZÖVEG A HÍGÍTOTT KORJUNY OLDATOS INFÚZIÓT
TARTALMAZÓ 50 ML-ES FECSKENDŐHÖZ RÖGZÍTENDŐ, LEHÚZHATÓ
MATICÁRA VONATKOZÓAN**

(A külső doboz része)

Hígított Korjuny.

Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Korjuny 10 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz Korjuny 50 mikrogramm koncentrátum oldatos infúzióhoz katumaxomab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Korjuny és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Korjuny alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Korjuny-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Korjunyt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Korjuny és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Korjuny hatóanyaga a katumaxomab. A katumaxomab egy monoklonális antitest, egy olyan fehérjetípus, amely a daganatos sejtek felszínén található célponthoz kötődik. Ezt a célpontot epiteliális sejtadhéziós molekulának (EpCAM) nevezik, és a különböző típusú daganatos sejtek felszínén található. Ez a molekula a hasúri folyadékgyülem (ascites) lévő daganatos sejteken is jelen van. A rosszindulatú hasúri folyadékgyülem a daganatos betegek hasüregében található daganatos sejteket tartalmazó folyadék felhalmozódása.

A katumaxomab aktiválja az immunrendszer (a szervezet természetes védekező rendszerének egy része) sejtjeit, hogy elpusztítsák a daganatsejteket.

A Korjuny-t rosszindulatú hasúri folyadékgyülem kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, amikor a daganat standard kezelése már nem lehetséges.

2. Tudnivalók a Korjuny alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Korjuny-t, ha Ön

- allergiás a katumaxomabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- allergiás a patkány- és/vagy egérfehérjékre

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Korjuny alkalmazása előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- a citokinfelszabadulási szindrómának nevezett állapot jelei esetén. Ez egy súlyos immunválasz, amely olyan tünetekkel jár, mint a láz, az alacsony vérnyomás, a hidegrázás, a nehézlégzés, a fáradtság, a fejfájás, a gyors szívverés és a májenzimek szintjének emelkedése a vérben. Kérjük, vegye figyelembe a betegkártyáján található utasításokat, például azt, hogy mikor kell orvoshoz fordulnia. A Korjuny minden egyes infúziója előtt olyan gyógyszereket kaphat, amelyek segítenek csökkenteni a citokinfelszabadulási szindróma lehetséges mellékhatásait.
- az úgynevezett szisztémás gyulladásos válasz szindróma jelei esetén. Lehetséges jelei a láz, a megnövekedett szívverés, a gyorsabb légzés és a rendellenes fehérvérsejtszám. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, és vegye figyelembe a betegkártyában megadott utasításokat.
- fertőzés vagy fertőzés jelei, mint például melegségérzet, láz, hidegrázás vagy reszketés, torokfájás vagy szájfekélyek esetén. A fertőzést a Korjuny alkalmazása előtt kezelni kell.
- olyan tünetekkel járó alacsony vérmennyiség esetén, mint a hideg kéz- és lábfejek, ájulásszerű érzés, vizeletürítési nehézség, szapora szívverés vagy gyengeség
- az alacsony vérfehérje-szint olyan tünetei esetén, mint a gyengeség, a légszomj vagy a folyadék-visszatartás
- olyan tünetekkel járó alacsony vérnyomás esetén, mint a szédülés, ájulásérzés vagy gyengeség
- májproblémák, többek között vérrög vagy a portális vénán belüli elzáródás (olyan véredény, amely a bélből, a lépből, a hasnyálmirigyből és az epehólyagból vért juttat a májba) esetén
- veseproblémák esetén

Vizsgálatok és ellenőrzések

- A Korjuny alkalmazása előtt kezelőorvosa ellenőrzi azokat a betegségeket, amelyek befolyásolhatják a vérkeringést. Ez magában foglalja a vér mennyisége, fehérjeszintje, a vérnyomás, a pulzus és a vesefunkció vizsgálatát.
- A Korjuny infúziója alatt vagy azt követően infúzióval kapcsolatos reakciók léphetnek fel. Ezek néha súlyosak lehetnek, és olyan tünetekkel járhatnak, mint a láz, alacsony vérnyomás, hidegrázás, fejfájás, hányinger, hányás, izom- és ízületi fájdalom, nagyon gyors szívverés és a légszomj. Javasolt, hogy kezelőorvosa az első infúzió beadása után legalább 24 órán keresztül, majd minden további infúzió után legalább 6 órán keresztül megfigyelés alatt tartsa Önt.
- A Korjuny-kezelés alatt kezelőorvosa vizsgálatokat is végezhet az Ön májfunkciójának ellenőrzése céljából.

Gyermekek és serdülők

A Korjuny alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt, mivel hatását ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Korjuny

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A Korjuny alkalmazása nem javasolt terhesség és szoptatás alatt, valamint olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A Korjuny-nak a fejlődő magzatra gyakorolt hatása nem ismert, és nem zárható ki az újszülöttre/csecsemőre jelentett kockázat.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Korjuny-kezelés alatt. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer alkalmazása alatt teherbe esik.

Nem ismert, hogy a katimaxomab kiválasztódik-e az anyatejbe. Ez kockázatot jelenthet az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve. Ha Ön szoptat, kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha a gyógyszer alkalmazása alatt vagy után

mellékhatások, például szédülés vagy infúzióval kapcsolatos mellékhatások jelentkeznek.

A Korjuny poliszorbát 80-at és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 21,6 mikrogramm poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként (Korjuny 10 mikrogramm), illetve 108 mikrogramm poliszorbát 80-at előretöltött fecskendőnként (Korjuny 50 mikrogramm). A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. A koncentrátum 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal való hígítása miatt az infúzióban alkalmazott nátrium mennyisége magasabb, mint a gyógyszerben található mennyiség. Minden Korjuny alkalmazás előtt további 500 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót, minden Korjuny alkalmazással párhuzamosan pedig további 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni.

3. Hogyan kell alkalmazni a Korjuny-t?

A Korjuny-t a daganatos betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett fogják alkalmazni.

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt Ön a Korjuny által okozott láz, fájdalom vagy gyulladás csökkentésére szolgáló gyógyszereket fog kapni.

A Korjuny-t legalább 3 és legfeljebb 6 órán át a hasüregbe adott infúzió formájában kell beadni. Ön négy infúziót fog kapni, amelyek a növekvő adagolási rendet követik: 10, 20, 50 és 150 mikrogramm. Az infúziók között legalább 2, infúzió nélküli naptári napnak kell eltelnie. Például a 0., 3., 7. és 10. napon kaphat infúziókat. A mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében azonban kezelőorvosa dönthet úgy, hogy meghosszabbítja az infúziók közötti időtartamot. A teljes kezelési időszak nem haladhatja meg a 21 napot.

Egy katétert helyeznek a hasüregbe a kezelés teljes ideje alatt, az utolsó infúzió beadását követő napig.

Az első Korjuny infúzió beadása után kezelőorvosa legalább 24 órán át megfigyeli az infúzióval összefüggő reakciókat, majd minden azt követő infúzió után legalább 6 órán át megfigyeli Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszerrel alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi **súlyos mellékhatások** bármelyikét észleli: **Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- **az infúzióval kapcsolatos mellékhatások**

A Korjuny infúzió alatt és után a betegek infúzióval kapcsolatos mellékhatásokat tapasztalhatnak. Ezek közé tartoznak az olyan tünetek, mint a láz, az alacsony vérnyomás, a hidegrázás, a fejfájás, a hányinger, a hányás, az izom- és az ízületi fájdalom. Az infúzió gyors szívverést, légszomjat, bőrtüneteket és fáradtságot is okozhat. Ezek a tünetek főként az infúzió beadását követő 24 órán belül jelentkeznek, és életveszélyessé válhatnak. Ezek a mellékhatások azonnali kezelést igényelnek.

Kezelőorvosa mérlegelheti a Korjuny infúzió beadási sebességének csökkentését vagy a súlyos tünetek csökkentésére szolgáló további kezelés alkalmazását.

Az egyéb mellékhatások az alábbi gyakorisággal fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- gyulladásos válasz szindróma, ún. citokinfelszabadulási szindróma – lásd 2. pont, „Figyelmeztetések és óvintézkedések”
- hányinger, hányás, hasmenés
- hasi fájdalom
- láz, hidegrázás, fáradtság, fájdalom
- a C-reaktív fehérje (egy gyulladást jelző marker) megnövekedett vérszintje

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fertőzés
- a vörösvérsejtek számának csökkenése
- a fehérvérsejtek vagy a neutrofileknek nevezett specifikus fehérvérsejtek számának növekedése
- bizonyos fehérvérsejtek, úgynevezett limfociták hiánya
- szisztémás gyulladásos válasz szindróma – lásd a 2. pontot: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”
- túlérzékenység
- csökkent étvágy
- kiszáradás
- alacsony nátrium-, kálium- vagy kalciumszint a vérben
- emelkedett vércukorszint
- fehérjék (például az albumin) vérszintjének csökkenése
- szorongás
- szédülés
- felgyorsult szívverés
- alacsony vagy magas vérnyomás
- kipirulás, hőhullám
- hasi diszkomfort érzés, szélgörcs
- gyomorégés
- felhasi fájdalom
- részleges bélelzáródás
- a bilirubin, a vérpigment sárga bomlásanyagának megnövekedett vérszintje
- az epevezeték gyulladása
- allergiás bőrgyulladás
- bőrkiütés, bőrvörösség, viszketés
- fokozott verejtékezés
- hátfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom
- vörös vizelet, túlzott mennyiségű fehérje a vizeletben
- gyengeség
- mellkasi fájdalom
- gyulladás
- túlzott folyadékennyiség következtében kialakuló szöveti duzzanat
- influenzaszerű megbetegedés
- rossz közérzet
- folyadék felhalmozódása a karokban és/vagy lábakban
- az egész test vagy a test egy régiójának elégtelen oxigénellátása
- légzési nehézségek, folyadék a mellkasban
- emelkedett májenzimszintek, mint például glutamát-piruvát-transzamináz, glutamát-oxálacetát-transzamináz, alkalikus foszfatáz, gamma-glutamiltranszferáz emelkedett szintje
- megemelkedett testhőmérséklet
- a karbamid, prokalcitonin, amiláz, a kreatinin izomszöveti bomlásterméke, a kreatinin-foszfatáz megnövekedett vérszintje
- csökkent vörösvérsejt-pigmentszint
- megemelkedett vérlemezkeszám
- csökkent teljes fehérje

- csökkent testsúly

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szájpenész
- bőrfertőzés
- a bőr alatti zsírszövet gyulladása bőrcsomókkal a vádlin
- herpesz simplex fertőzés, lokalizált fertőzés, húgyúti fertőzés
- tüdőgyulladás
- csökkent vérlemezkeszám, csökkent véralvadás
- a fehérvérsejtek, például a neutrofilek hiánya
- alacsony vércukorszint
- alacsony magnéziumszint a vérben
- folyadék-visszatartás
- nyugtalanság, depresszió
- fonákérzés, például szurkáló érzés, bizsergés és viszketés
- idegkárosodás által okozott érzékszervi zavarok a kezekben vagy lábakban
- egyidejűleg számos ideget érintő idegrendszeri zavar a karokban és/vagy a lábakban
- ájulás, levertség
- kontrollálatlan remegés, roham
- ízérzékelési zavar
- homályos látás
- szapora szívverés érzése, szabálytalan szívverés
- szívgyengeség
- a tüdőartéria elzáródása
- légzési nehézség, a hörgőizmok görcse
- köhögés, csuklás
- gyulladásos sejtek vagy tumorsejtek vándorlása a tüdőszövetben, tüdőelégtelenség
- torok- és gégefájdalom
- gyors légzés, zihálás
- rendellenes görcsök
- szájszárazság
- bélmozgás leállása
- csökkent gyomorürülés
- alhasi fájdalom
- hasi merevség
- folyadék felhalmozódása a hasüregben
- az epe visszaáramlása a vékonybél első szakaszából a gyomorba
- gyomorprobléma
- csökkent gyomor- és bélmozgás
- a hasüreget összekötő és a hasi szerveket takaró membrán gyulladása
- öklendezés
- vékonybél-elzáródás
- kellemetlen érzés a gyomorban
- vérhányás
- a száj belső nyálkahártyájának gyulladása
- sejtpusztulással járó májgyulladás, gyógyszer által kiváltott májgyulladás
- májelégtelenség
- csökkent epeáramlás
- rendellenes májfunkciós értékek
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása májproblémák miatt
- éjszakai verejtékezés
- a tenyér kivörösödése, csalánkiütés és egyéb bőrreakciók
- csontfájdalom, lágyékfájdalom
- izom- és csontfájdalmak, kar- és lábfájdalom

- fájdalmas és nehéz vizeletürítés, csökkent vizeletmennyiség
- megnövekedett fehérvérsejtszám a vizeletben
- veseelégtelenség, vesefájdalom
- gyulladás az alkalmazás helyén
- fájdalom a katéter helyén, folyadékszívargás
- nagyon kevés étel fogyasztása utáni jóllakottság-érzet
- hidegérzet vagy forróságérzet
- az injekció beadási helyén fellépő reakció
- nyálkahártya szövetek gyulladása
- szomjúság
- bőrvörösség a katéter helyén
- az egészség általános romlása
- kismencedei fájdalom
- rendellenes májfunkciós eredmények, megemelkedett májenzimek
- emelkedett transzaminázszint a májenzimeknél
- csökkent oxigénszaturáció a vérben
- a konjugált bilirubin, húgysav, fibrinogén, laktát-dehidrogenáz, lipáz emelkedett vérszintje
- csökkent vas-, kloridszint a vérben
- csökkent testhőmérséklet
- a vörsejtek csökkenő százalékos aránya a vérmennyiségben
- urobilin a vizeletben
- a vizeletben található sejtek, beleértve a fehérvérsejteket
- meghosszabbodott aktivált tromboblasztinidő – a véralvadás ellenőrzésére szolgáló vizsgálat
- megnövekedett nemzetközi normalizált arány, ami azt mutatja, hogy a vér túl lassan alvad
- az alkalmazás során fellépő problémák: fájdalom, a szomszédos sebszélek eltérései, anasztomotikus szövődmény (pl. vérzés vagy szívargás az erek vagy az üreges szervek közötti csatlakozásoknál)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Korjunyt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő („EXP”/„Felhasználható”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Korjuny?

- A készítmény hatóanyaga a katumaxomab.
A Korjuny 10 mikrogramm 0,1 ml koncentrátumban 10 mikrogramm katumaxomabot tartalmaz előretöltött fecskendőként, amely 0,1 mg/ml-nek felel meg.

A Korjuny 50 mikrogramm 0,5 ml koncentrátumban 50 mikrogramm katumaxomabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, amely 0,1 mg/ml-nek felel meg.

- Egyéb összetevők: nátrium-citrát (E331), citromsav-monohidrát (E330), poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A Korjny poliszorbát 80-at és nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Korjuny külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Korjuny tiszta és színtelen koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum), védőkupakkal ellátott, előretöltött üvegfecskendőkben.

Kiszerezés:

- Korjuny 10 mikrogramm: 3 előretöltött fecskendő és 5 kanül kék színkóddal ellátott kartondobozban
- Korjuny 50 mikrogramm: 4 előretöltött fecskendő és 5 kanül, piros színkóddal ellátott kartondobozban

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjához:

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Korjuny hígításához és beadásához szükséges anyagok és eszközök

- 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció
- 50 ml-es polipropilén fecskendő
- kupak 50 ml-es polipropilén fecskendőkhez
- polietilén perfúziós cső, belső átmérője 1 mm és 150 cm hosszúságú
- polikarbonát infúziós szelepek / Y csatlakozások
- poliuretán szilikonbevonatú katéterek
- precíziós perfúziós szivattyú

Alkalmazás előtti hígítás

A Korjuny-t egészségügyi szakembernek kell elkészítenie megfelelő aseptikus technika alkalmazásával.

Az előretöltött fecskendő külső felülete nem steril.

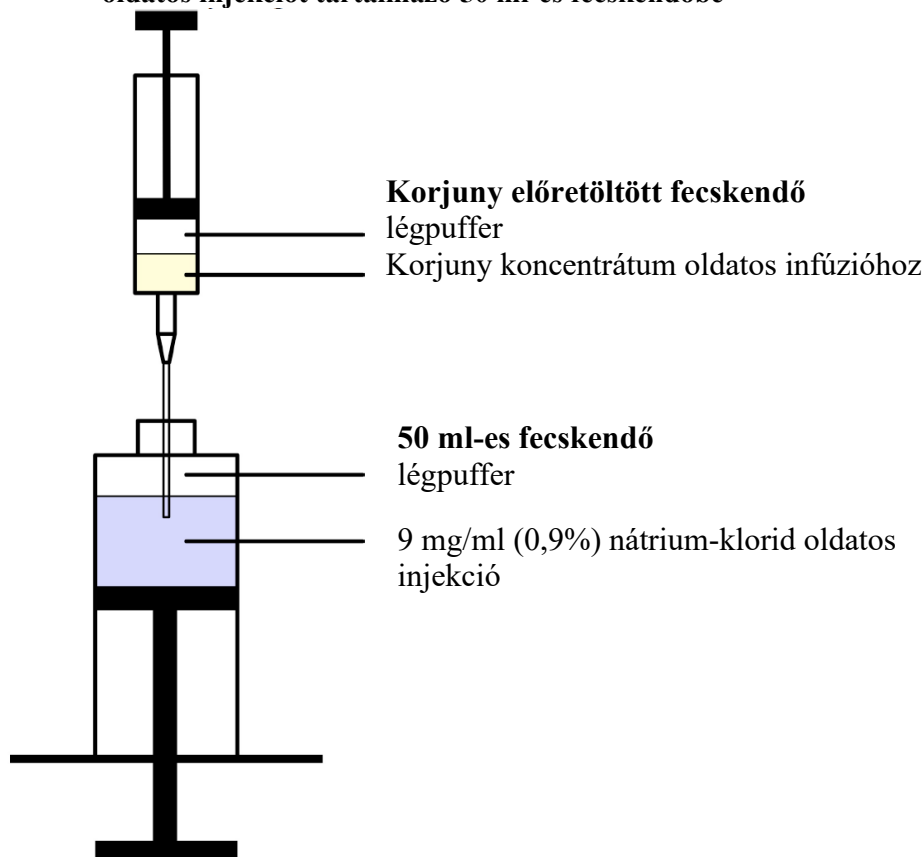
- A táblázatban felsorolt, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció mennyiségét 50 ml-es

- fecskendővel kell felszívni.
- Az 50 ml-es fecskendő egy további, legalább 3 ml-es légpuffert tartalmaz.
 - A táblázatban felsorolt, szükséges hatáserősségű Korjuny előretöltött fecskendő(ke)t szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaz(nak)- e idegen részecskéket, vagy nem színeződött(színeződtek)- e el.
 - Az előretöltött fecskendő hegyét felfelé tartva a védőkupakot óvatosan távolítsa el. **Ne** csavarja le vagy forgassa el a kupakot.
 - A zárt kanült csatlakoztassa az előretöltött fecskendőhöz, és távolítsa el a kanül védőburkolatát. Minden fecskendőhöz új kanült kell használni.
 - A kanült az 50 ml-es fecskendő nyílásán keresztül vezesse be úgy, hogy a kanült 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióba merítse (ábra).
Ne adja be a Korjuny előretöltött fecskendőt közvetlenül a betegnek.
 - Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatba kell fecskendezni.
A dugattyús rudat **nem szabad** visszahúzni az előretöltött fecskendő öblítésére a szennyeződés elkerülése és a megfelelő mennyiség bejuttatásának biztosítása érdekében.
 - A táblázat alapján az előző lépéseket meg kell ismételni, hogy a szükséges számú előretöltött fecskendőt injektálják az 50 ml-es fecskendőbe.
 - Az 50 ml-es fecskendőt kupakkal kell lezárni, és óvatosan fel kell rázni az oldat összekeverése érdekében.
 - A kupak eltávolítását követően az 50 ml-es fecskendőből minden légbuborékot el kell távolítani.
 - A doboz fedelén belül található piros, kivehető matricát a következő szöveggel: „Hígított Korjuny. Kizárólag intraperitonealis alkalmazásra” az 50 ml-es fecskendőre kell ragasztani. Ez egy elővigyázatossági intézkedés annak biztosítására, hogy a Korjuny-t kizárólag intraperitonealisan adják be.
 - Az 50 ml-es fecskendőt be kell illeszteni az infúziós szivattyúba.

táblázat A Korjuny-oldat intraperitonealis infúzióhoz való elkészítéséhez szükséges előretöltött fecskendők száma és térfogatok

Infúzió/adag	10 mikrogrammos előretöltött fecskendők száma	50 mikrogrammos előretöltött fecskendők száma	A Korjuny koncentrátum oldatos infúzióhoz teljes mennyisége	9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció	A beadás végleges mennyisége
1. infúzió / 10 mikrogramm	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infúzió / 20 mikrogramm	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infúzió / 50 mikrogramm	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infúzió / 150 mikrogramm	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Ábra A Korjunny áttöltése az előretöltött fecskendőből a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó 50 ml-es fecskendőbe



Az elkészített oldatos infúzió 2 °C–8 °C-on fizikailag és kémiaiilag 48 órán át, 25 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten pedig 24 órán át stabil. Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Az alkalmazás módja:

Az intraperitonealis alkalmazásra szánt katétert ultrahang segítségével kell irányítani az intraperitonealis alkalmazásban jártas orvosnak. A katétert az ascites elvezetéséhez, valamint a hígított Korjunny oldatos infúzió és a 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció beadásához alkalmazzák. Javasolt, hogy a katéter a teljes kezelési időszak alatt a hasüregben maradjon. A katéter a kezelőorvos döntése alapján az utolsó infúzió beadása utáni napon eltávolítható.

Minden Korjunny alkalmazás előtt az ascites folyadékot a spontán áramlás megszűnéséig vagy a tünetek enyhüléséig le kell vezetni (lásd 4.4 pont). Ezt követően minden egyes Korjunny alkalmazása előtt 500 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni az antitestek hasüregben való eloszlásának támogatására.

A hígított Korjunny oldatos infúzió intraperitonealis módon, legalább 3 órás infúziós idő alatt, folyamatos infúziós pumpás rendszer segítségével kell beadni az alábbiak szerint:

- Az infúziós szivattyút csatlakoztatott perfúziós csőberendezését előzetesen fel kell tölteni a hígított Korjunny oldatos infúzióval.
- A perfúziós cső az Y csatlakozáshoz kapcsolódik.
- Minden Korjunny alkalmazással párhuzamosan 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót kell beadni infúziós szelepen / Y csatlakozáson keresztül a katéter perfúziós vezetékébe.
- A pumpa sebességét az alkalmazandó térfogatnak és a tervezett, legalább 3 órás infúziós időnek

megfelelően kell beállítani.

- Amikor a hígított Korjuny oldatos infúziót tartalmazó 50 ml-es fecskendő üres, azt egy 20 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó 50 ml-es fecskendővel helyettesítik, hogy kiürüljön a perfúziós vezeték holtterfogata (körülbelül 2 ml), változatlan körülmények között. A fennmaradó 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció kidobható.
- A katétert a következő infúzióig zárva kell tartani.
- Az utolsó infúzió utáni napon az ascites levezetésére kerül sor a spontán áramlás megszűnéséig. Ezt követően a katéter eltávolítható.

Megsemmisítés

Nincs különleges követelmény.