

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Korjuny 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Korjuny 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Korjuny 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 10 mikrogramów katumaksomabu* w 0,1 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

*szczurze-mysie hybrydowe przeciwciało monoklonalne IgG2 wytwarzane w szczurzej-mysiej linii komórek hybrydoma

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 21,6 mikrograma polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Korjuny 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 50 mikrogramów katumaksomabu* w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

*szczurze-mysie hybrydowe przeciwciało monoklonalne IgG2 wytwarzane w szczurzej-mysiej hybrydowej linii komórek hybrydoma

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 108 mikrogramów polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Korjuny jest wskazany do dootrzewnowego leczenia wodobrzusza nowotworowego u osób dorosłych z rakami EpCAM-pozytywnymi (EpCAM – ang. *epithelial cellular adhesion molecule*, cząsteczka adhezyjna komórek nabłonkowych), które nie kwalifikują się do dalszego ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Korjunny musi być podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie w kierunku EpCAM

Należy ocenić status EpCAM-pozytywny (≥ 400 komórek wykazujących obecność EpCAM/ 10^6 zanalizowanych komórek wodobrzusza) za pomocą posiadającego oznakowanie CE testu IVD o odpowiednim przeznaczeniu. Jeżeli posiadający oznakowanie CE test IVD nie jest dostępny, należy zastosować inny zatwierdzony test (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Przed infuzją dootrzewnową zaleca się zastosowanie leków używanych do leczenia zapobiegawczego objawów uwalniania cytokin, w tym leków przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane związane z użyciem katumaksomabu należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi i z obowiązującym standardem opieki.

Schemat dawkowania produktu leczniczego Korjunny obejmuje 4 infuzje dootrzewnowe wymienione w Tabeli 1.

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Korjunny

Numer infuzji	Dawka	Dzień
1	10 mikrogramów	0
2	20 mikrogramów	3
3	50 mikrogramów	7
4	150 mikrogramów	10

Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim przez co najmniej 24 godziny od pierwszej infuzji produktu leczniczego Korjunny. W przypadku pozostałych dawek po infuzji produktu leczniczego Korjunny pacjenci mogą być hospitalizowani przez co najmniej 6 godzin lub dłużej według uznania lekarza w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta.

Jeśli jest to konieczne w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, odstęp między dniami infuzji można wydłużyć według uznania lekarza. Całkowity okres leczenia nie powinien przekraczać 21 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) z przynajmniej 70% wątroby z przerzutami i (lub) zakrzepicą/niedrożnością żyły wrotnej. Leczenie takich pacjentów produktem leczniczym Korjunny należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie takich pacjentów produktem leczniczym Korjunny należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Korjunny u dzieci

w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Korjunny należy podawać wyłącznie w infuzji dootrzewnowej.

Produktu leczniczego Korjunny nie wolno podawać jako bolusa dootrzewnowego ani w żaden inny sposób. Informacje dotyczące systemu perfuzyjnego do stosowania, patrz punkt 6.5.

Produkt leczniczy Korjunny należy podawać jako infuzję dootrzewnową o stałej szybkości, z czasem infuzji wynoszącym przynajmniej 3 godziny. W badaniach klinicznych badano czasy infuzji wynoszące 3 godziny i 6 godzin. Dla pierwszej z 4 dawek można rozważyć czas infuzji wynoszący 6 godzin, w zależności od stanu zdrowia pacjenta

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu leczniczego

Przed podaniem produktu leczniczego Korjunny należy rozcieńczyć koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Rozcieńczony roztwór do infuzji KORJUNY podaje się następnie dootrzewnowo w postaci infuzji o stałej szybkości, za pomocą odpowiedniego systemu pompy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na białka gryzoni [szczurze i (lub) mysie].

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Korjunny nie wolno podawać jako bolusa ani w żaden inny sposób niż dootrzewnowo.

Objawy związane z uwalnianiem cytokin (ang. *cytokine release related symptoms*, CRS)

Ponieważ uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksycznych jest inicjowane poprzez wiązanie katumaksomabu z komórkami odpornościowymi i nowotworowymi, w trakcie podawania i po podawaniu katumaksomabu zgłaszano objawy kliniczne związane z uwalnianiem cytokin, w tym przypadki gorączki, niedociśnienia, objawów zaburzeń żołądkowo-jelitowych, bólu głowy, bólu mięśni, bólu stawów, tachykardii, dreszczy, objawów ze strony układu oddechowego, objawów skórnych i zmęczenia.

Pomimo premedykacji (patrz punkty 4.2 i 5.1) u pacjentów może wystąpić powyżej opisany zespół CRS o nasileniu do stopnia 4 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc lekarską, jeżeli w jakimkolwiek momencie wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe CRS. CRS należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi i z obowiązującym standardem opieki.

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS)

Podczas leczenia i po leczeniu katumaksomabem zaobserwowano pojedyncze przypadki wystąpienia SIRS (z równoczesną gorączką, zwiększeniem częstości akcji serca i częstości oddechów oraz nieprawidłową liczbą leukocytów). Pacjentów należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc lekarską, jeżeli w jakimkolwiek momencie wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe SIRS. SIRS należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi i z obowiązującym standardem opieki.

Ostre zakażenia

Nie jest zalecane podawanie katumaksomabu w przypadku obecności czynników zakłócających pracę układu immunologicznego, w szczególności ostrych zakażeń. Przed podaniem oraz po podaniu produktu leczniczego Korjuny pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia i odpowiednio leczeni.

Choroby wpływające na stan hemodynamiczny pacjentów

Właściwe postępowanie medyczne w zakresie drenażu płynu puchlinowego jest warunkiem koniecznym leczenia produktem leczniczym Korjuny, niezbędnym do zapewnienia stabilnej czynności układu krążenia i nerek. Musi ono obejmować przynajmniej drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów.

Przed każdą infuzją produktu leczniczego Korjuny należy ocenić objętość krwi, stężenie białek we krwi, ciśnienie tętnicze, tętno i czynność nerek. Przed każdą infuzją produktu leczniczego Korjuny konieczne jest wyleczenie takich stanów, jak hipowolemia, hipoproteinemia, niedociśnienie, dekompensacja krążenia oraz ostre zaburzenia czynności nerek.

Czynność wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. W badaniach klinicznych po infuzjach katumaksomabu obserwowano przejściowe podwyższenie parametrów dotyczących wątroby, które następnie poprawiły się u większości pacjentów tuż po zakończeniu ostatniej infuzji katumaksomabu. W rzadkich przypadkach może wystąpić uszkodzenie wątroby wywołane katumaksomabem (ang. *catumaxomab-drug induced liver injury*, DILI) lub zapalenie wątroby, co może prowadzić do niewydolności wątroby, a nawet zgonu. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Korjuny należy ściśle monitorować pod kątem objawów klinicznie istotnego podwyższenia parametrów wątrobowych.

Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) z przynajmniej 70% objętości wątroby zajętej przerzutami i (lub) zakrzepicą lub niedrożnością żyły wrotnej. Leczenie takich pacjentów katumaksomabem należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Katumaksomab nie jest eliminowany przez nerki. Nie badano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie takich pacjentów produktem leczniczym Korjuny należy brać pod uwagę tylko po dokładnej ocenie korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.2).

Bóle brzucha

Bóle brzucha często zgłaszano jako działanie niepożądane. Ten przemijający efekt jest uważany częściowo za następstwo dootrzewnowej drogi podania.

Monitorowanie

Po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Korjuny zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta pod ścisłym nadzorem lekarza przez co najmniej 24 godziny po pierwszej infuzji produktu leczniczego Korjuny oraz przez co najmniej 6 godzin po kolejnych infuzjach.

Stan sprawności ogólnej i wskaźnik masy ciała BMI

W kluczowym badaniu IP-REM-AC-01 nie badano pacjentów ze stanem ogólnym według skali Karnofsky'ego < 60 i z BMI < 17 lub > 40 kg/m². Leczenie tych pacjentów produktem leczniczym Korjuny leży w gestii lekarza.

Karta pacjenta

Lekarz przepisujący produkt musi omówić z pacjentem ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Korjuny. Należy przekazać pacjentowi Kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. Karta pacjenta opisuje typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS i SIRS oraz zawiera instrukcje dotyczące tego, kiedy pacjent powinien zwrócić się o pomoc lekarską.

Substancja pomocnicza

Ten produkt zawiera 21,6 mikrograma polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce Korjuny 10 mikrogramów i 108 mikrogramów polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce Korjuny 50 mikrogramów. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, co oznacza, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Ilość sodu podawana w jednej infuzji jest większa niż ilość zawarta w produkcie leczniczym ze względu na rozcieńczenie koncentratu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Dodatkowe 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań podaje się przed każdym podaniem produktu leczniczego Korjuny, a 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań podaje się równolegle z każdym podaniem produktu leczniczego Korjuny. Patrz punkt 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania produktu Korjuny u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania katumaksomabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Korjuny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy katumaksomab i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Korjuny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu katumaksomabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Korjuny wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom, u których występują objawy związane z infuzją, należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, aż do ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były gorączka (62%), bóle brzucha (42%), nudności (41%) i wymioty (38%). Najcięższe działania niepożądane to zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i niewydolność wątroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanej analizy bezpieczeństwa obejmującej 11 badań, w tym 4 badania z udziałem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym i 7 badań z udziałem pacjentów z różnymi innymi nowotworami. Obejmują one dane z randomizowanego, kontrolowanego głównego okresu z kluczowego badania IP-REM-AC-01. Spośród 517 pacjentów ujętych w analizie 293 pacjentów otrzymało katumaksomab dootrzewnowo w postaci 6-godzinnej infuzji, a 224 pacjentów otrzymało katumaksomab dootrzewnowo w postaci 3-godzinnej infuzji.

W Tabeli 2 działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących leczenie katumaksomabem

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
	Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej, zakażenie skóry, rumień stwardniały*, wirus opryszczki zwykłej*, zakażenie miejscowe*, zapalenie płuc*, zakażenie dróg moczowych*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukocytoza, limfopenia
	Niezbyt często	Koagulopatia*, leukopenia*, neutropenia*, trombocytopenia*, trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Zespół uwalniania cytokin **
	Często	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszone łaknienie, odwodnienie, hipokaliemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hiperglikemia*, hipokalcemia*, hipoproteinemia*
	Niezbyt często	Zatrzymanie płynów*, hipoglikemia, polidypsja, hipomagnezemia*
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój*
	Niezbyt często	Pobudzenie, depresja*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Omdlenie, drżenie, parestezja, drgawki*, letarg, obwodowa neuropatia czuciowa*, polineuropatia*, zaburzenia smaku*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie*
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy*
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Tachykardia zatokowa, kołatanie serca*, zaburzenia rytmu serca*, niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, hipoksja, wysięk opłucnowy*
	Niezbyt często	Zatorowość płucna, zespół ostrej niewydolności oddechowej*, skurcz oskrzeli*, kaszel*, czkawka*, zmiany naciekowe w płucach*, ból gardła i krtani, zespół zaburzeń oddechowych*, niewydolność oddechowa*, przyspieszony oddech*, świszczący oddech*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka
	Często	Uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, rozdęcie brzucha, ból w nadbrzuszu, choroba refluksowa przełyku, niedrożność przepuszczająca jelit (subileus), wzdęcia*
	Niezbyt często	Skurczowe bóle brzucha, suchość w jamie ustnej, porażenna niedrożność jelit, zaburzenia gastroparetyczne, sztywność w obrębie brzucha*, wodobrzusze*, refluks dwunastniczo-żołądkowy*, zaburzenia czynności żołądka*, spowolniona perystaltyka przewodu pokarmowego*, zgaga*, zapalenie otrzewnej*, odruchy wymiotne*, niedrożność jelita cienkiego*, uczucie dyskomfortu w obrębie żołądka*, ból w podbrzuszu, wymioty z krwią*, zapalenie jamy ustnej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia, zapalenie dróg żółciowych*
	Niezbyt często	Cytolityczne zapalenie wątroby***, niewydolność wątroby****, cholestaza*, nieprawidłowa czynność wątroby*, toksyczne uszkodzenie wątroby*, żółtaczk*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Alergiczne zapalenie skóry, wysypka, rumień, nadmierna potliwość, świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, pokrzywka, rumień dłoni*, wysypka ze świądem*, odczyn skórny
Zaburzenia mięśniowo-	Często	Ból pleców, ból mięśni, ból stawów*
	Niezbyt często	Ból kości, ból w boku*, ból mięśniowo-

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
szkieletowe i tkanki łącznej		szkieletowy*, ból kończyn*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Hematuria, proteinuria*
	Niezbyt często	Dyzuria*, leukocyturia, skąpomocz*, niewydolność nerek*, ostra niewydolność nerek*, ból nerek*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Ból w obrębie miednicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból
	Często	Astenia*, stan zapalny, obrzęk, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy*
	Niezbyt często	Stan zapalny w miejscu podania, ból w miejscu wprowadzenia cewnika, szybkie odczuwanie sytości*, wynaczynienie, uczucie zimna*, uczucie gorąca*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, stan zapalny błon śluzowych*, uczucie pragnienia, rumień w miejscu wprowadzenia cewnika*, ogólne pogorszenie stanu zdrowia*
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, podwyższenie temperatury ciała, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby neutrofili, zmniejszenie całkowitego białka, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie liczby krwinek białych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*, zmniejszenie stężenia potasu we krwi*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*, zwiększenie stężenia prokalcytoniny*, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności amylazy we krwi*, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi*, zwiększenie liczby płytek krwi*
	Niezbyt często	Wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej, obniżenie temperatury ciała, spadek saturacji tlenem, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększone stężenie fibrynogenu we krwi*, zmniejszone stężenie żelaza we krwi*, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi*,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		podwyższenie ciśnienia tętniczego*, komórki w moczu*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, obniżony poziom hematokrytu, zwiększenie aktywności lipazy*, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych*, zmniejszona liczba krwinek czerwonych*, zawartość urobiliny w moczu, dodatni wynik badania moczu na obecność białych krwinek*, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji*, obniżone stężenie chlorków we krwi*, obniżone stężenie sodu we krwi*, podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi*, wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Powikłania anastomotyczne (w obrębie zespolenia)*, ból związany z wykonywaniem zabiegu*, rozejście się brzegów rany*

- * Terminy działań niepożądanych oznaczone gwiazdką zostały ujęte ze względu na włączenie badań n=7 we wskazaniach innych niż wodobrzusze nowotworowe (np. u pacjentów z nowotworem poddawanych zabiegowi chirurgicznemu i śródoperacyjnemu podawaniu katumaksomabu).
- ** n=7 przypadków zespołu uwalniania cytokin (CRS) zostało zgłoszonych specjalnie jako terminy związane z tym działaniem niepożądanym u 6 z 517 pacjentów, z których każdy był leczony katumaksomabem w 11 badaniach uwzględnionych w analizie (kategoria częstości „często”). Jednak częstość występowania CRS przedstawiona w powyższej tabeli opiera się na retrospektywnej, opartej na algorytmach analizie CRS, która została wykorzystana w kluczowym badaniu IP-REM-AC-01, w którym algorytm uwzględnił diagnozę CRS, a także kombinację objawów, takich jak gorączka, niedociśnienie, objawy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, tachykardia, dreszcze, objawy ze strony układu oddechowego, objawy skórne i zmęczenie.
- *** n=3 przypadki cytolitycznego zapalenia wątroby zgłoszono u 3 pacjentów; jednak 2 przypadki miały nasilenie łagodne, jeden umiarkowane, a wszystkie 3 przypadki oceniono jako nieciężkie.
- **** n=5 przypadków niewydolności wątroby zgłoszono u 3 pacjentów; wszystkie przypadki miały nasilenie umiarkowane i zostały ocenione jako nieciężkie. W większości tych przypadków było to podwyższenie wartości laboratoryjnych w odniesieniu do wątroby/przewodów żółciowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

Zespół uwalniania cytokin (CRS), zidentyfikowany na podstawie wystąpienia objawów typowych dla CRS (gorączka, niedociśnienie, objawy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ból głowy, ból mięśni, ból stawów, tachykardia, dreszcze, objawy ze strony układu oddechowego, objawy skórne i zmęczenie) w ścisłym związku czasowym (gorączka i co najmniej 2 dodatkowe działania niepożądane w ciągu 4 dni). W czasie przeprowadzania badania kluczowego u 72% pacjentów przyjmujących katumaksomab (ISS2) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane zaliczane do typowych objawów CRS w trakcie infuzji katumaksomabu lub w ciągu 1 dnia po jej zakończeniu. Ponieważ analiza była wysoce nieprecyzyjna, dane z badania kluczowego zostały ponownie przeanalizowane zgodnie z algorytmem opartym na aktualnych definicjach i wytycznych dotyczących CRS. Na podstawie tej ponownej analizy CRS wystąpiło u 23% pacjentów leczonych katumaksomabem w głównym okresie badania lub w okresie badania w układzie naprzemiennym kluczowego badania klinicznego fazy II/III.

W większości przypadków CRS miało nasilenie stopnia 1. lub 2. według skali CTCAE. Na 41 podejrzewanych przypadków CRS 3 miało nasilenie stopnia 1., 27 nasilenie stopnia 2., 10 nasilenie stopnia 3., a 1 nasilenie stopnia 4. Objawy uwalniania cytokiny można złagodzić lub ich uniknąć, stosując premedykację (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)

SIRS (z towarzyszącą gorączką, zwiększoną częstością akcji serca i oddechów oraz nieprawidłową liczbą leukocytów) zgłoszono u 2 z 203 pacjentów przyjmujących katumaksomab w badaniu kluczowym (157 w głównym okresie badania, 46 po przejściu z grupy kontrolnej do grupy katumaksomabu). U obu pacjentów zespół SIRS miał nasilenie 4. stopnia, wymagał hospitalizacji /przedłużenia hospitalizacji i doprowadził do przerwania leczenia.

Bóle brzucha

U 38,9% pacjentów w głównym okresie badania w badaniu kluczowym zgłaszano bóle brzucha jako działanie niepożądane, z czego u 8,9% pacjentów osiągnęły one nasilenie stopnia 3. lub wyższe, ale ustąpiły po leczeniu objawowym

Wartości laboratoryjne dla prób wątrobowych

Po podaniu katumaksomabu często obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], fosfatazy alkalicznej [ALP], gamma-glutamylotransferazy [GGT]) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. Ogólnie rzecz biorąc, zmiany w parametrach laboratoryjnych nie były istotne klinicznie i w większości przypadków powracały do wartości wyjściowej po zakończeniu leczenia. W kluczowym badaniu klinicznym fazy II/III u 12 (5,6%) pacjentów leczonych katumaksomabem wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT $>3 \times$ górna granica normy (GGN) w połączeniu ze stężeniem bilirubiny $>2 \times$ GGN. U 2 z 12 pacjentów wartości nadal rosły po zakończeniu infuzji, natomiast u 10 z 12 pacjentów zwiększone wartości były odwracalne i wykazywały tendencję do poprawy krótko po ostatniej infuzji katumaksomabu. Dalszą diagnostykę lub leczenie należy rozważyć tylko w przypadku klinicznie istotnego lub utrzymującego się zwiększenia wartości.

Czas trwania infuzji

Dostępne są dane z 3-godzinnej infuzji katumaksomabu w badaniach nad wodobrzuszem nowotworowym oraz w badaniach innych wskazań onkologicznych, głównie raka jajnika i raka żołądka. Profil bezpieczeństwa katumaksomabu w 3-godzinny i 6-godzinny czas infuzji jest zasadniczo porównywalny pod względem charakteru, częstości i nasilenia działań niepożądanych. W przypadku 3-godzinnego podawania obserwowano zwiększoną częstość występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak dreszcze i niedociśnienie (stopnia 1. lub 2.), biegunka (wszystkie stopnie), zmęczenie (stopnia 1. lub 2.), niedokrwistość (wszystkie stopnie) i wysięk opłucnowy (stopnia 1. lub 2.).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Większe planowane dawki katumaksomabu oceniano w badaniach zwiększania dawki, aż do pojedynczych cykli leczenia katumaksomabem w dawkach 10-20-50-200-200 mikrogramów. Ogólnie rzecz biorąc, działania obserwowane przy dawkach katumaksomabu wyższych niż proponowana dawka odpowiadały znanym działaniom niepożądanym związanym z podawaniem katumaksomabu i jego mechanizmem działania. Wartości laboratoryjne, w szczególności zmiany parametrów wątroby, wykazywały przejściowe podwyższenia, które były zależne od dawki i wykazywały tendencję do występowania razem.

Leczenie

Brak dostępnej odtrutki dla katumaksomabu. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie

objawowe według uznania lekarza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: L01FX03

Mechanizm działania

Katumaksomab jest trójfunkcyjnym szczurzym-mysim hybrydowym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym swoiście przeciw antygenowi cząsteczki adhezyjnej komórek nabłonkowych (EpCAM) i antygenowi CD3.

W większości rodzajów nowotworów, szczególnie złośliwych nowotworów nabłonkowych, następuje ekspresja antygeny EpCAM. Ekspresja CD3 następuje na dojrzałych limfocytach T jako element receptora limfocytów T. Trzecie funkcjonalne miejsce wiązania w rejonie Fc katumaksomabu umożliwia interakcję z pomocniczymi komórkami odpornościowymi poprzez receptory Fc-gamma. Ze względu na właściwości wiązania katumaksomabu komórki nowotworowe, limfocyty T i pomocnicze komórki odpornościowe znacznie się do siebie zbliżają. W związku z tym indukowana jest wspólna odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym, obejmująca różne mechanizmy działania, takie jak aktywacja limfocytów T, pośredniczone przez limfocyty T zabijanie komórek przez szlak perforynowo-granzymowy, cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC) i fagocytoza. Prowadzi to do zniszczenia komórek nowotworowych w jamie otrzewnowej, eliminując w ten sposób główną przyczynę wodobrzusza nowotworowego.

Działanie farmakodynamiczne

Aktywność przeciwnowotworową katumaksomabu wykazano *in vitro* oraz *in vivo*. Skuteczne, pośredniczone przez katumaksomab zabijanie komórek nowotworowych *in vitro* obserwowano dla komórek docelowych z małą i dużą ekspresją antygeny EpCAM, niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego. Aktywność przeciwnowotworową katumaksomabu *in vivo* potwierdzono na immunologicznie upośledzonym mysim modelu raka jajnika, w którym rozwój nowotworu był opóźniony przez dootrzewnowe leczenie katumaksomabem i ludzkimi komórkami jednojądrzastymi krwi obwodowej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność katumaksomabu oceniano w jednym badaniu klinicznym fazy II/III. Do tego badania klinicznego nie włączono pacjentów rasy innej niż biała.

IP-REM-AC-01

Kluczowe, w dwóch grupach, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie kliniczne fazy II/III z udziałem 258 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym wywołanym przez raki EpCAM-pozytywne, z których 170 było przydzielonych losowo do leczenia katumaksomabem. Obecność komórek EpCAM-pozytywnych w płynie puchlinowym oznaczano za pomocą testu immunohistochemicznego (IHC). Pacjenci kwalifikowali się do włączenia do badania, jeśli płyn puchlinowy zawierał ≥ 400 komórek EpCAM-pozytywnych/ 10^6 analizowanych komórek wodobrzusza. W badaniu tym porównywano paracentezę i katumaksomab wobec samej paracentezy (grupa kontrolna).

Katumaksomab stosowano u pacjentów, u których standardowe leczenie nie było dostępne lub nie było już możliwe i których stan ogólny według skali Karnofsky'ego wynosił przynajmniej 60. Katumaksomab podawano w czterech infuzjach dootrzewnowych w zwiększających się dawkach 10,

20, 50 i 150 mikrogramów odpowiednio w dniu 0., 3., 7. i 10. W dniach infuzji (dzień 0., 3., 7., 10.) pacjenci byli hospitalizowani przez co najmniej 24 godziny (patrz punkt 4.2).

Spośród losowo dobranych pacjentów (n=258) 79% stanowiły kobiety (100% w podgrupie raka jajnika, 59% pacjentek w podgrupie raka innego niż rak jajnika). Średni wiek wynosił 58,5 roku w podgrupie raka jajnika i 58,8 roku w podgrupie raka innego niż rak jajnika. Pacjenci rasy białej stanowili ogółem 99% pacjentów. Najczęstszym typem nowotworu w podgrupie raka innego niż rak jajnika był rak żołądka (51%), a następnie rak piersi (10%); inne typy nowotworów (okrężnicy, trzustki, płuc, błony śluzowej macicy, inne) występowały pojedynczo u <10% pacjentów w podgrupie raka innego niż rak jajnika.

W tym badaniu pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności był czas przeżycia bez punkcji w randomizowanym, kontrolowanym głównym okresie badania, który był złożonym punktem końcowym zdefiniowanym jako czas do pierwszej konieczności punkcji terapeutycznej wodobrzusza lub do zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Wyniki dla czasu przeżycia bez punkcji przedstawiono w Tabeli 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez punkcji przedstawiono na Rysunku 1.

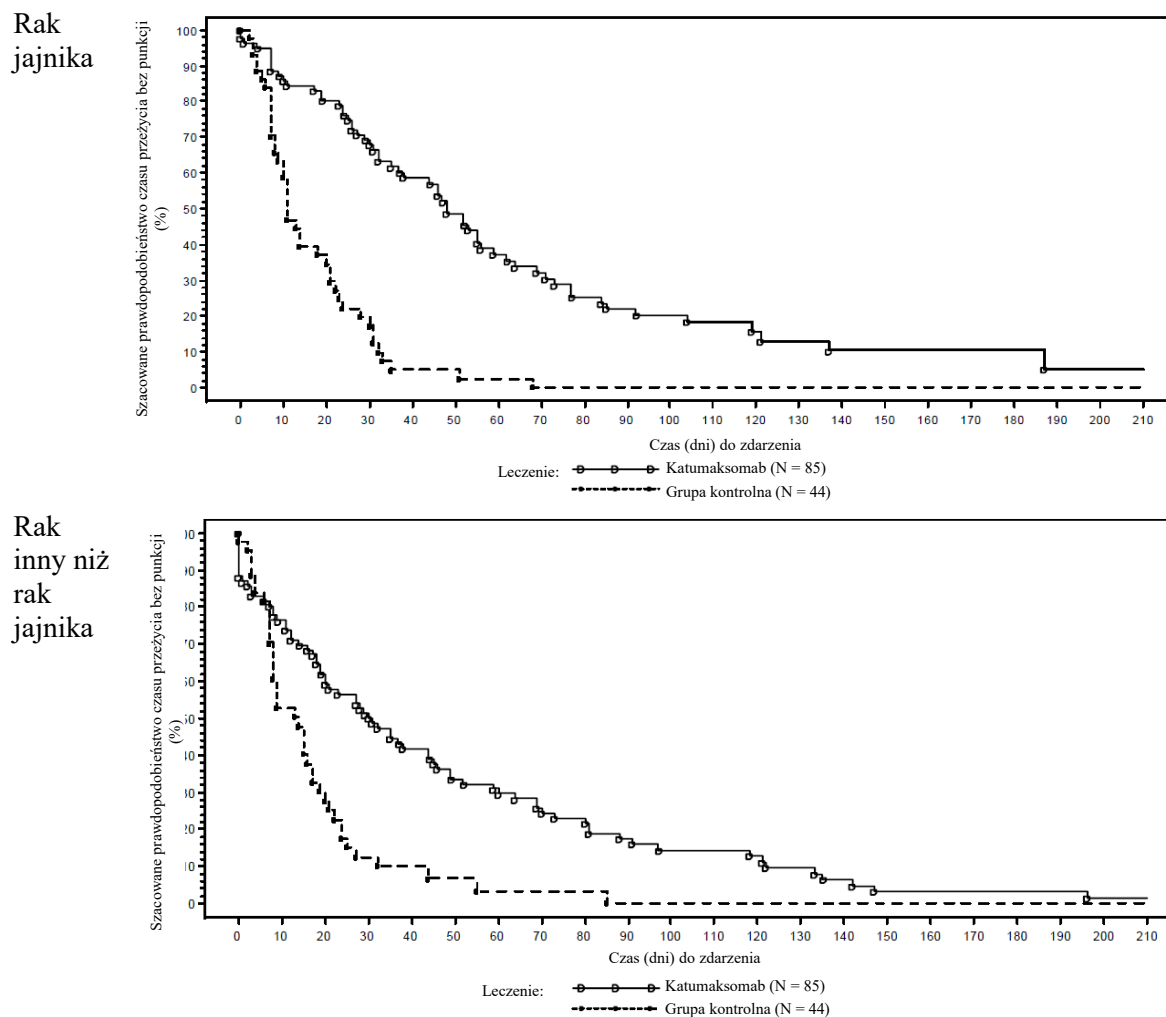
Tabela 3. Wyniki skuteczności (czas przeżycia bez punkcji) badania IP-REM-AC-01

	Rak jajnika		Rak inny niż rak jajnika	
	Katumaksomab	Grupa kontrolna	Katumaksomab	Grupa kontrolna
Pacjenci, n	85	44	85	44
Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dni], mediana	48	11	30	14
95% CI	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
wartość p (test log-rank)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95% CI)	Nie obliczono		Nie obliczono	

Obserwacja pacjentów, którzy ukończyli badanie w zaplanowanym terminie bez punkcji terapeutycznej, jest ucięta w dniu zaplanowanego zakończenia badania. Obserwacja pacjentów, którzy przegrali badanie po randomizacji, ale przed punktem końcowym, którym był czas przeżycia bez punkcji lub zgon, jest ucięta w dniu przedwczesnego przerwania leczenia.

HR: Współczynnik ryzyka, PuFS: czas przeżycia bez punkcji

Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera określające czas przeżycia bez punkcji w badaniu IP-REM-AC-01



W porównaniu z samą paracentezą (grupa kontrolna) leczenie paracentezą i katumaksomabem pacjentów z wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM-pozytywnych wydłużyło czas przeżycia bez punkcji od 11 do 48 dni u pacjentów z rakiem jajnika oraz od 14 do 30 dni u pacjentów z rakiem innym niż rak jajnika.

Po zakończeniu głównego okresu badania pacjentów nadal obserwowano do końca ich życia, w celu oceny całkowitego czasu przeżycia. Pacjenci otrzymujący paracentezę (grupa kontrolna) mogli przejść do grupy z paracentezą i katumaksomabem po zakończeniu głównego okresu badania. Niemniej jednak pomimo przejścia pacjenci ci byli liczeni jako pacjenci kontrolni. Nie stwierdzono pogorszenia pod względem całkowitego czasu przeżycia u pacjentów otrzymujących paracentezę i katumaksomab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi paracentezę (Tabela 4).

Tabela 4. Całkowity czas przeżycia w badaniu IP-REM-AC-01

	Paracenteza + katumaksomab (N=170)	Paracenteza (grupa kontrolna) ¹ (N=88)
Współczynnik ryzyka (HR)	0,798	
95% CI dla HR	[0,606; 1,051]	
6-miesięczny współczynnik przeżycia	27,5%	17,1%
1-roczny współczynnik przeżycia	11,4%	2,6%

Mediana całkowitego czasu przeżycia (dni)	72	71
---	----	----

¹ Pacjenci, którzy zmienili leczenie, byli liczeni jako pacjenci kontrolni pomimo przejścia na leczenie paracentezą i katumaksomabem; stanowiło to 45 z 88 (51%) pacjentów w grupie kontrolnej.

Immunogenność

Indukcja przeciwciał przeciwko katumaksomabowi jest wewnętrznym efektem przeciwciał monoklonalnych gryzoni. Dane dotyczące katumaksomabu pochodzące z kluczowego badania wykazują, że <10% pacjentów miało wynik pozytywny na przeciwciała przeciw katumaksomabowi przed czwartą infuzją.

Przeciwciała przeciw katumaksomabowi były obecne u 95% pacjentów miesiąc po ostatniej infuzji katumaksomabu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Korjunny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wodobrzusza nowotworowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę katumaksomabu w trakcie infuzji i po czterech infuzjach dootrzewnowych 10, 20, 50 i 150 mikrogramów katumaksomabu w 6-godzinnej infuzji badano w specjalnym badaniu z udziałem 13 pacjentów z objawowym wodobrzuszem nowotworowym na podłożu raków EpCAM-pozytywnych.

Stężenie katumaksomabu było wykrywalne w płynie puchlinowym i w osoczu. Stężenie zwiększało się wraz z liczbą infuzji i podawanych dawek u większości pacjentów. Stężenie w osoczu zwykle zmniejszało się po osiągnięciu wartości maksymalnej po każdej dawce.

Wchłanianie

Katumaksomab podaje się drogą dootrzewnową, dzięki czemu jest on natychmiast dostępny w docelowym miejscu komórek nowotworowych w jamie otrzewnowej.

Dystrybucja

Po infuzji dootrzewnowej katumaksomab jest dystrybuowany w płynie puchlinowym jako miejscu działania. Średnia i mediana C_{max} dla płynu puchlinowego wynosiły odpowiednio 7122 i 3270 pg/ml. Po podaniu dootrzewnowym i związaniu z komórkami docelowymi w jamie otrzewnowej resztkowy katumaksomab dociera do krążenia ogólnoustrojowego w nienaruszonej postaci. Średnia geometryczna C_{max} w osoczu wynosiła 0,5 ng/ml (zakres od 0 do 2,3), a średnia geometryczna AUC w osoczu wynosiła 1,7 dnia* ng/ml (zakres < LLOQ (dolna granica oznaczalności) do 13,5). Zmienność stężeń katumaksomabu w wodobrzuszu i osoczu u poszczególnych pacjentów była wysoka ze względu na różną objętość wodobrzusza i obciążenie komórek nowotworowych w jamie otrzewnowej.

Metabolizm i eliminacja

Metabolizm i eliminacja katumaksomabu są podobne do endogennej IgG, tj. przede wszystkim poprzez katabolizm proteolityczny w całym organizmie. Nie polega on głównie na eliminacji przez nerki i wątrobę.

W przypadku katumaksomabu ogólnoustrojowego, tj. resztkowego (niezwiązanego z celem) katumaksomabu, który przedostał się do krążenia z jamy otrzewnowej, średnia geometryczna pozornego końcowego okresu półtrwania fazy eliminacji w osoczu ($t_{1/2}$) wynosiła 2,5 dnia (przedział od 0,7 do 17,5).

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie katumaksomabu zwierzętom nie prowadziło do żadnych nieprawidłowych oznak lub związanej z produktem toksyczności ostrej ani nietolerancji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia i (lub) infuzji. Wnioski te mają jednak ograniczoną wartość ze względu na dużą swoistość gatunkową katumaksomabu.

Nie przeprowadzono badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego ani toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian (E331)
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu

Przygotowany roztwór do infuzji zachowuje fizyczną i chemiczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast. W przypadku nieużycia produktu od razu za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania produktu odpowiada użytkownik, zaś czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (szkło typu I, silikonowane) z korkiem (guma bromobutyłowa) i systemem luer-lock (polipropylen silikonowany i poliwęglan) z wieczkiem (guma bromobutyłowa). Dołączona jest również kaniula.

Korjuny 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Ampułko-strzykawka zawiera 0,1 ml koncentratu do sporządzania roztworu i jest zapakowana do pudełka z niebieskim kodem barwnym.

Wielkość opakowania: 3 ampułko-strzykawki i 5 kaniuli

Korjuny 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu i jest zapakowana do pudełka z czerwonym kodem barwnym.

Wielkość opakowania: 4 ampułko-strzykawki i 5 kaniuli

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Materiały i wyposażenie wymagane do rozcieńczenia i podania produktu leczniczego Korjuny:

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań
- strzykawki polipropylenowe 50 ml
- wieczko do strzykawek polipropylenowych 50 ml
- polietylenowe przewody perfuzyjne o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm
- poliwęglanowe zawory infuzyjne/łączniki rozgałęzione
- cewniki poliuretanowe z powłoką silikonową
- precyzyjna pompa perfuzyjna

Rozcieńczenie przed podaniem

Produkt leczniczy Korjuny powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny przy użyciu odpowiedniej techniki aseptycznej

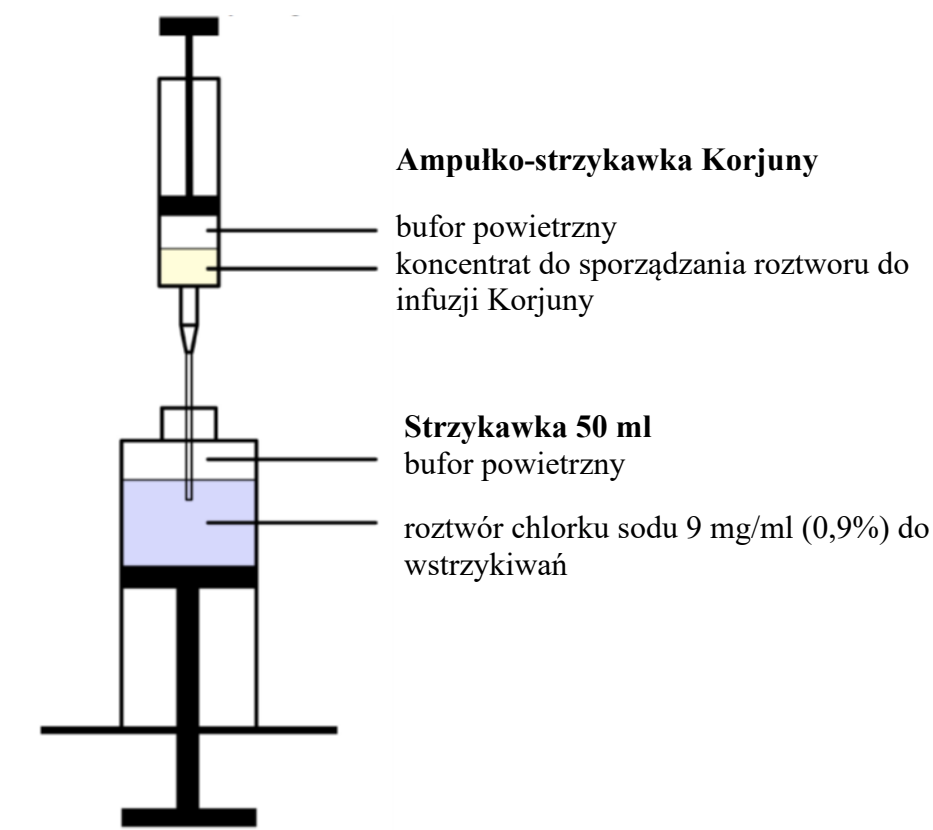
Powierzchnia zewnętrzna ampułko-strzykawki nie jest sterylna.

- Pobrać wymienioną w Tabeli 5 objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki 50 ml.
- Zachować dodatkowo przynajmniej 3 ml buforu powietrznego w strzykawce 50 ml.
- Sprawdzić wzrokowo ampułko-strzykawki produktu leczniczego Korjuny o wymaganej mocy wymienionej w Tabeli 5 pod kątem obecności ciał obcych lub przebarwień.
- Trzymając ampułko-strzykawkę z końcówką zwróconą do góry, delikatnie zdjąć wieczko. **Nie przekręcać** ani nie obracać wieczka.
- Na ampułko-strzykawkę nałożyć dołączoną kaniulę i usunąć osłonkę kaniuli. Do każdej strzykawki należy używać nowej kaniuli.
- Włożyć kaniulę przez otwór strzykawki 50 ml, tak by kaniula była zanurzona w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (Rysunek 2).
Nie wkłuwać ampułko-strzykawki Korjuny bezpośrednio w skórę pacjenta.
- Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- **Nie wolno** odciągać tłoka w celu przepłukania ampułko-strzykawki, aby uniknąć skażenia i zapewnić pobranie prawidłowej objętości.
- Na podstawie Tabeli 5 powtórzyć poprzednie kroki w celu wstrzyknięcia zawartości wymaganej liczby ampułko-strzykawek do strzykawki o pojemności 50 ml.
- Zamknąć strzykawkę 50 ml wieczkiem i delikatnie nią wstrząsnąć w celu wymieszania roztworu.
- Po zdjęciu wieczka usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki 50 ml.

- Na strzykawkę 50 ml należy nakleić czerwoną zrywaną nalepkę, przyklejoną na wewnętrznej stronie zamknięcia pudełka, z tekstem „Rozcieńczony Korjunny. Tylko do podania dootrzewnowego.” należy nakleić na strzykawkę 50 ml. Jest to środek ostrożności w celu zapewnienia, że produkt leczniczy Korjunny będzie podawany wyłącznie w infuzji drogą dootrzewnową.
- Włożyć strzykawkę 50 ml do pompy infuzyjnej.

Tabela 5 Liczba ampulko-strzykawk i objętości potrzebnych do przygotowania roztworu Korjunny do infuzji dootrzewnowej

Infuzja / Dawka	Liczba ampulko-strzykawek 10 mikrogramów	Liczba ampulko-strzykawek 50 mikrogramów	Całkowita objętość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Korjunny	Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań	Końcowa objętość do podania
Infuzja 1. / 10 mikrogramów	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Infuzja 2. / 20 mikrogramów	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Infuzja 3. / 50 mikrogramów	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Infuzja 4. / 150 mikrogramów	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Sposób podawania

Cewnik do podawania dootrzewnowego musi być wprowadzony pod kontrolą ultrasonograficzną przez lekarza posiadającego doświadczenie w dootrzewnowym podawaniu leków. Cewnik jest stosowany do drenażu płynu puchlinowego oraz podawania rozcieńczonego roztworu do wstrzykiwań Korjunny i roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zaleca się pozostawienie cewnika w jamie brzusznej w trakcie całego okresu leczenia. Można go usunąć na podstawie oceny lekarza

następnego dnia po podaniu ostatniej infuzji.

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Korjony konieczny jest drenaż płynu puchlinowego do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4). Następnie należy przed każdym podaniem produktu leczniczego Korjony podać 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w infuzji, aby wspomóc rozprowadzanie przeciwciał w jamie brzusznej.

Rozcieńczony roztwór do infuzji Korjony należy podawać dootrzewnowo poprzez system pompy infuzyjnej o stałej szybkości, przez czas infuzji wynoszący przynajmniej 3 godziny, w następujący sposób:

- Podłączony system przewodów perfuzyjnych pompy infuzyjnej napełnić rozcieńczonym roztworem do infuzji Korjony.
- Połączyć przewody perfuzyjne z łącznikami rozgałęzionymi.
- Równolegle z każdym podaniem produktu leczniczego Korjony wlać 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez zawór infuzyjny/łącznik rozgałęziony do przewodu perfuzyjnego cewnika.
- Dostosować szybkość pompy do objętości, która ma być podana, oraz wyznaczonego czasu infuzji, trwającego co najmniej 3 godziny.
- Po opróżnieniu strzykawki 50 ml zawierającej rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Korjony do infuzji należy wymienić ją na strzykawkę 50 ml zawierającą 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uwolnienia martwej objętości w przewodzie perfuzyjnym (około 2 ml) w niezmienionych warunkach. Pozostały roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań można usunąć.
- Do następnej infuzji cewnik powinien pozostać zamknięty.
- Dzień po ostatniej infuzji należy wykonać drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu. Następnie cewnik można usunąć.

Usuwanie

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 lutego 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Korjuna znajduje się w obrocie, wszyscy pacjenci (i ich opiekunowie), którzy mają stosować katumaksomab, będą mieli dostęp do Karty pacjenta lub otrzymają taką Kartę, która będzie zawierać informacje i wyjaśnienia dla pacjentów dotyczące ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) i zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS). Karta pacjenta zawiera również ostrzeżenie dla personelu medycznego leczącego pacjenta, że pacjent ten otrzymuje katumaksomab.

Karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe treści:

- opis podstawowych objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin i zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej;
- opis tego, kiedy należy pilnie zgłosić się do lekarza lub wezwać pogotowie ratunkowe w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin i zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej;
- dane kontaktowe lekarza przepisującego lek.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Korjuni 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
katumaksomab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 10 mikrogramów katumaksomabu w 0,1 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
3 ampułko-strzykawki
5 sterylnych kaniuli

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10 SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1826/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulko-strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Korjuni 10 mikrogramów koncentrat jałowy
katumaksomab
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Korjony 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
katumaksomab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 50 mikrogramów katumaksomabu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,1 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: cytrynian sodu, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
4 ampułko-strzykawki
5 sterylnych kaniuli

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10 SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1826/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulko-strzykawka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Korjuny 50 mikrogramów koncentrat jałowy
katumaksomab
Tylko podanie dootrzewnowe, po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

TEKST OSTRZEŻENIA NA ZRYWANEJ NALEPCE, SŁUŻĄCEJ DO PRZYKLEJENIA DO STRZYKAWKI 50 ML ZAWIERAJĄCEJ ROZCIEŃCZONY ROZTWÓR DO INFUZJI KORJUNY

(Część tekturowego pudełka)

Rozcieńczony produkt Korjuny.

Tylko do podawania dootrzewnowego.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Korjuny 10 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Korjuny 50 mikrogramów koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji katumaksomab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Korjuny i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Korjuny
3. Jak stosować lek Korjuny
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Korjuny
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Korjuny i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną zawartą w leku Korjuny jest katumaksomab. Katumaksomab jest przeciwciałem monoklonalnym – rodzajem białka, które wiąże się z celem na powierzchni komórek nowotworowych. Cel ten nazywany jest cząsteczką adhezyjną komórek nabłonkowych (ang. *epithelial cell adhesion molecule*, EpCAM) i znajduje się na powierzchni różnych rodzajów komórek nowotworowych. Występuje również na komórkach nowotworowych w płynie puchlinowym. Wodobrzusze nowotworowe to nagromadzenie płynu zawierającego komórki nowotworowe w jamie brzusznej pacjentów onkologicznych.

Katumaksomab aktywuje komórki układu odpornościowego (będącego naturalnym mechanizmem obronnym organizmu) w celu niszczenia komórek nowotworowych.

Lek Korjuny stosuje się w leczeniu wodobrzusza nowotworowego u osób dorosłych, gdy standardowe leczenie nowotworu nie jest już możliwe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Korjuny

Kiedy nie stosować leku Korjuny

- jeśli pacjent ma uczulenie na katumaksomab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka szczurze i (lub) mysie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Korjuny lub podczas leczenia należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeżeli pacjent ma:

- objawy choroby znanej jako zespół uwalniania cytokin. Jest to poważna reakcja immunologiczna z takimi objawami, jak gorączka, niskie ciśnienie krwi, dreszcze, trudności w oddychaniu, zmęczenie, ból głowy, szybkie bicie serca i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Należy wziąć pod uwagę instrukcje zawarte w Karcie pacjenta, np. kiedy należy zgłosić się do lekarza. Przed każdą infuzją leku Korjunny można podać leki, które pomagają ograniczyć ewentualne działania niepożądane związane z zespołem uwalniania cytokin;
- objawy tzw. zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Możliwymi objawami są gorączka, zwiększone bicie serca, szybsze oddychanie i nieprawidłowa liczba białych krwinek. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza i zapoznać się z instrukcjami zawartymi w Karcie pacjenta;
- zakażenie lub objawy zakażenia, takie jak uczucie ciepła, gorączka, dreszcze lub drżenie, ból gardła lub owrzodzenie jamy ustnej. Zakażenie należy wyleczyć przed podaniem leku Korjunny;
- zmniejszoną objętość krwi z takimi objawami, jak zimne ręce i stopy, uczucie pustki w głowie, trudności z oddawaniem moczu, zwiększoną częstość akcji serca lub osłabienie;
- objawy małego stężenia białek we krwi, takie jak osłabienie, duszność lub zatrzymanie płynów;
- niskie ciśnienie krwi z takimi objawami, jak zawroty głowy, zasłabnięcia lub osłabienie;
- problemy dotyczące wątroby, w tym zakrzepy krwi lub niedrożność żyły wrotnej (naczynie krwionośne przenoszące krew do wątroby z jelit, śledziony, trzustki i pęcherzyka żółciowego);
- zaburzenia czynności nerek.

Testy i badania kontrolne

- Przed podaniem leku Korjunny lekarz sprawdzi warunki, które mogą mieć wpływ na przepływ krwi pacjenta. Będą to badania objętości krwi, stężenia białek we krwi, ciśnienia krwi, tętna i czynności nerek.
- W trakcie infuzji leku Korjunny lub po niej mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. Czasami mogą one mieć poważny charakter z takimi objawami, jak gorączka, niskie ciśnienie krwi, dreszcze, ból głowy, nudności, wymioty, ból mięśni i stawów, bardzo szybkie bicie serca i duszność. Zaleca się, aby lekarz obserwował pacjenta przez co najmniej 24 godziny od pierwszej infuzji i co najmniej 6 godzin po każdej kolejnej infuzji.
- W trakcie terapii lekiem Korjunny lekarz może również przeprowadzić badania w celu sprawdzenia czynności wątroby pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Korjunny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Korjunny a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Korjunny w okresie ciąży i karmienia piersią ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Wpływ leku Korjunny na rozwijający się płód jest nieznany i nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie stosowania leku Korjunny.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie terapii tym lekiem.

Nie wiadomo, czy katumaksomab przenika do mleka matki. Może istnieć zagrożenie dla noworodków/dzieci karmionych piersią. W przypadku karmienia piersią pacjentka powinna zwrócić się do lekarza o poradę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku lub po jego zakończeniu nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, takie jak zawroty głowy lub działania niepożądane związane z infuzją.

Lek Korjunny zawiera polisorbat 80 i sól

Ten lek zawiera 21,6 mikrograma polisorbatu 80 w każdej ampulko-strzykawce Korjunny, 10 mikrogramów i 108 mikrogramów polisorbatu 80 w każdej ampulko-strzykawce Korjunny 50 mikrogramów. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Ilość sodu podawana w jednej infuzji jest większa niż ilość zawarta w produkcie leczniczym ze względu na rozcieńczenie koncentratu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Dodatkowe 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań podaje się przed każdym podaniem leku Korjunny, a 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań podaje się równolegle z każdym podaniem leku Korjunny.

3. Jak stosować lek Korjunny

Lek Korjunny podaje się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przeciwnowotworowym.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pacjent może otrzymać inne leki mające na celu zmniejszenie gorączki, bólu lub stanu zapalnego wywołanego lekiem Korjunny.

Lek Korjunny podaje się w postaci infuzji do jamy brzusznej przez okres co najmniej 3 godziny do maksymalnie 6 godzin.

Pacjent otrzyma 4 infuzje podawane według schematu zwiększania dawki: 10, 20, 50 i 150 mikrogramów. Infuzje rozdziela się od siebie co najmniej 2 dniami kalendarzowymi bez infuzji. Przykład: infuzja może być podana w dniu 0., 3., 7. i 10. Lekarz może jednak podjąć decyzję o wydłużeniu czasu pomiędzy infuzjami w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Całkowity okres leczenia nie powinien być dłuższy niż 21 dni.

Na czas całego leczenia w jamie brzusznej pacjenta będzie umieszczany cewnik, aż do dnia po ostatniej infuzji.

Po pierwszej infuzji leku Korjunny pacjent będzie obserwowany przez lekarza przez co najmniej 24 godziny pod kątem reakcji związanych z infuzją i co najmniej 6 godzin po każdej kolejnej infuzji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych **ciężkich działań niepożądanych**, należy **bezwzględnie powiadomić lekarza**:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- **działania niepożądane związane z infuzją**

W trakcie i po zakończeniu infuzji leku Korjunny u pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z infuzją. Należą do nich takie objawy, jak gorączka, niskie ciśnienie krwi, dreszcze, ból głowy, nudności, wymioty, ból mięśni i stawów. Może także wystąpić

szybkie bicie serca, duszność, objawy skórne i zmęczenie. Objawy te występują głównie w ciągu 24 godzin po podaniu infuzji i mogą zagrażać życiu pacjenta. Takie działania niepożądane wymagają natychmiastowego leczenia.

Lekarz może rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji leku Korjuny lub zastosowanie dodatkowego leczenia w celu złagodzenia ciężkich objawów.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z następującą częstością:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej zwany zespołem uwalniania cytokin – patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”
- nudności, wymioty, biegunka;
- ból brzucha;
- gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból;
- podwyższone stężenie białka C-reaktywnego we krwi (markera stanu zapalnego).

Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zakażenie;
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek;
- zwiększona liczba białych krwinek lub szczególnych białych krwinek zwanych neutrofilami;
- brak niektórych białych krwinek zwanych limfocytami;
- zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej – patrz punkt 2, „Ostrzeżenia i środki ostrożności”;
- nadwrażliwość;
- zmniejszenie apetytu;
- odwodnienie;
- niskie stężenie sodu, potasu lub wapnia we krwi;
- zwiększone stężenia cukru we krwi;
- zmniejszenie stężenia białka we krwi, takiego jak albumina;
- niepokój;
- zawroty głowy;
- przyspieszone bicie serca;
- niskie lub wysokie ciśnienie krwi;
- nagłe zaczerwienienie twarzy i uderzenia gorąca;
- dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wiatry;
- zgaga;
- ból w nadbrzuszu;
- częściowa niedrożność jelit;
- podwyższone stężenie bilirubiny, żółtego barwnika będącego wynikiem rozpadu hemoglobiny;
- zapalenie dróg żółciowych;
- alergiczne zapalenie skóry;
- wysypka, zaczerwienienie skóry, świąd;
- wzmożone pocenie;
- ból pleców, ból mięśni, ból stawów;
- krew w moczu, nadmiar białka w moczu;
- osłabienie;
- ból w klatce piersiowej;
- stan zapalny;
- obrzęk tkanek spowodowany nadmiarem płynów;
- objawy grypopodobne;
- złe samopoczucie,
- gromadzenie płynów w rękach i (lub) nogach;
- niewystarczające zaopatrzenie całego organizmu lub części organizmu w tlen;
- trudności z oddychaniem, płyn w klatce piersiowej;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, takich jak aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza alkaliczna, gamma-glutamylotransferaza;

- podwyższenie temperatury ciała;
- zwiększenie stężenia mocznika we krwi, prokalcytoniny, zwiększenie aktywności amylazy, fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia produktu przemiany materii mięśni określanego jako kreatynina;
- zmniejszenie stężenia pigmentu krwinek czerwonych;
- zwiększenie liczby płytek krwi;
- zmniejszenie stężenia białka całkowitego;
- zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- kandydoza;
- zakażenie skóry;
- stan zapalny tkanki tłuszczowej pod skórą z guzkami skórnymi na łydkach;
- zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, zakażenie miejscowe, zakażenie dróg moczowych;
- zapalenie płuc;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie krzepliwości krwi;
- niedobór krwinek białych, takich jak neutrofile;
- małe stężenie cukru we krwi;
- małe stężenie magnezu we krwi;
- zatrzymanie płynów;
- niepokój zwł. ruchowy, depresja;
- nietypowe odczucia, takie jak kłucie, mrowienie i swędzenie;
- zaburzenia czucia w dłoniach lub stopach spowodowane uszkodzeniem nerwów;
- zaburzenia układu nerwowego dotyczące jednocześnie wielu nerwów w rękach lub nogach;
- omdlenia, letarg;
- niekontrolowane drżenie, drgawki;
- zaburzenia smaku;
- nieostre widzenie;
- uczucie zwiększonego bicia serca, nieregularnego bicia serca;
- osłabienie pracy serca;
- zator tętnicy płucnej;
- zespół zaburzeń oddechowych, skurcze mięśni oskrzeli;
- kaszel, czkawka;
- migracja komórek zapalnych lub komórek nowotworowych do tkanki płuc, niewydolność płuc;
- ból gardła i krtani;
- przyspieszone oddychanie, świszczący oddech;
- nietypowe skurcze;
- suchość w jamie ustnej,
- brak wypróżnień;
- opóźnione opróżnianie żołądka;
- ból w podbrzuszu;
- twardy brzuch;
- nagromadzenie płynu w jamie brzusznej;
- przemieszczanie się żółci z pierwszego odcinka jelita cienkiego do żołądka;
- zaburzenia żołądka;
- osłabienie pracy żołądka i jelit;
- zapalenie błony wyściełającej jamę brzuszną i pokrywającej narządy jamy brzusznej;
- odruchy wymiotne;
- niedrożność jelita cienkiego;
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej;
- wymiotowanie krwią;
- zapalenie wewnętrznej błony wyściełającej jamę ustną;
- zapalenie wątroby niszczące komórki, zapalenie wątroby wywołane podaniem leków;
- niewydolność wątroby;

- zmniejszony przepływ żółci;
- nieprawidłowa czynność wątroby;
- zażółcenie skóry lub białka oczu spowodowane zaburzeniami czynności wątroby;
- nocne poty;
- zaczerwienienie wewnętrznej części dłoni, pokrzywka i inne reakcje skórne;
- ból kości, ból w boku;
- ból mięśni i układu kostnego, ból rąk i nóg;
- bolesne i trudne oddawanie moczu, zmniejszona objętość oddawanego moczu;
- zwiększona liczba białych krwinek w moczu;
- niewydolność nerek, ból nerek;
- stan zapalny w miejscu podania;
- ból w miejscu wprowadzenia cewnika, wyciek płynu;
- uczucie sytości po zjedzeniu bardzo małej ilości pokarmu;
- uczucie zimna lub gorąca;
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia;
- zapalenie błony śluzowej;
- pragnienie;
- zaczerwienienie skóry w miejscu wprowadzenia cewnika;
- pogorszenie ogólnego stanu zdrowia;
- ból miednicy;
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- zwiększone aktywności transaminaz (enzymów wątrobowych);
- zmniejszenie saturacji tlenem we krwi;
- zwiększone stężenie we krwi bilirubiny sprzężonej, kwasu moczowego, fibrynogenu, dehydrogenazy mleczanowej, lipazy;
- obniżone stężenie żelaza, chlorku we krwi;
- obniżona temperatura ciała;
- zmniejszenie liczby komórek krwi w stosunku do objętości krwi;
- urobilina w moczu;
- krwinki w moczu, w tym białe krwinki;
- wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji – badanie w celu kontroli krzepnięcia krwi;
- wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, który świadczy o tym, że krzepnięcie krwi przebiega za wolno;
- problemy podczas podawania leku: ból, rozchodzenie się przylegających brzegów rany, powikłania anastomotyczne (np. krwawienie lub wyciek na styku naczyń i narządów jamistych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Korjuny

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym pudełku i strzykawce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Korjunny

- Substancją czynną leku jest katumaksomab.
Jedna ampułko-strzykawka Korjunny 10 mikrogramów zawiera 10 mikrogramów katumaksomabu w 0,1 ml koncentratu, co odpowiada 0,1 mg/ml.
Jedna ampułko-strzykawka Korjunny 50 mikrogramów zawiera 50 mikrogramów katumaksomabu w 0,5 ml koncentratu, co odpowiada 0,1 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian (E331), kwas cytrynowy jednowodny (E330), polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek Korjunny zawiera polisorbat 80 i sól”.

Jak wygląda lek Korjunny i co zawiera opakowanie

Lek Korjunny to przejrzysty i bezbarwny koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) w szklanych ampułko-strzykawkach z wieczkami.

Wielkości opakowań:

- Korjunny 10 mikrogramów: 3 ampułko-strzykawki i 5 kaniuli w pudełku z kodem koloru niebieskiego
- Korjunny 50 mikrogramów: 4 ampułko-strzykawki i 5 kaniuli w pudełku z kodem koloru czerwonego

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego:

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Materiały i wyposażenie wymagane do rozcieńczenia i podania leku Korjunny

- roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań
- strzykawki polipropylenowe 50 ml
- wieczko do strzykawek polipropylenowych 50 ml
- polietylenowe przewody perfuzyjne o średnicy wewnętrznej 1 mm i długości 150 cm

- poliwęglanowe zawory infuzyjne/łączniki rozgałęzione
- cewniki poliuretanowe z powłoką silikonową
- precyzyjna pompa perfuzyjna

Rozcieńczenie przed podaniem

Produkt leczniczy Korjuna powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny przy użyciu odpowiedniej techniki aseptycznej

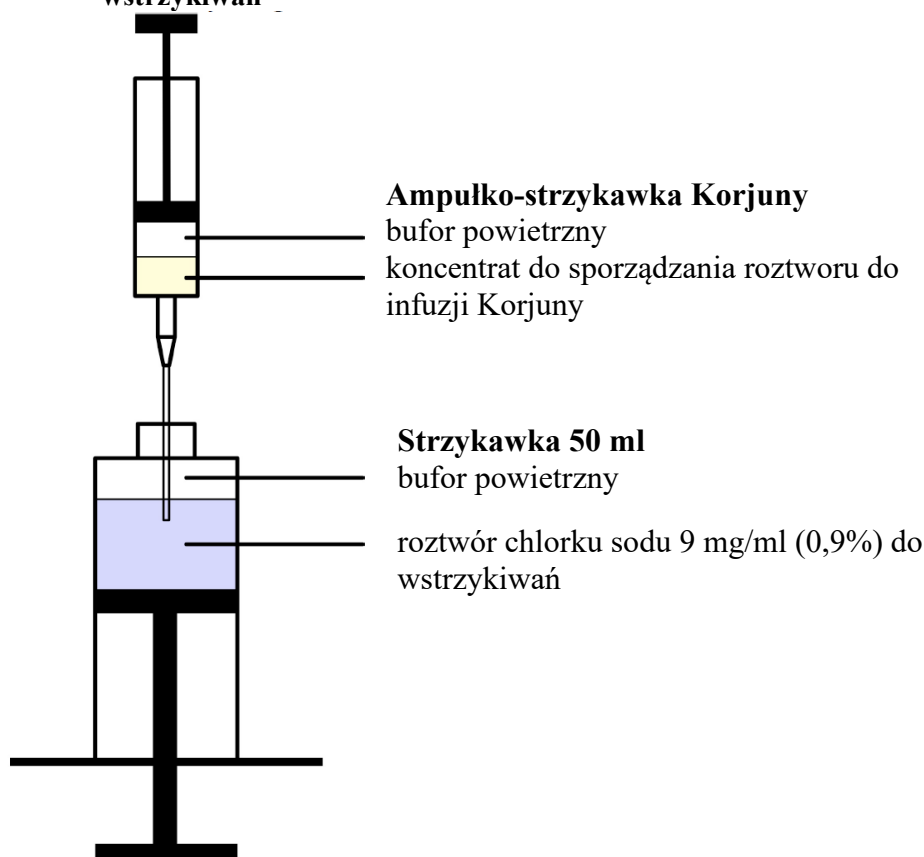
Powierzchnia zewnętrzna ampułko-strzykawki nie jest sterylna.

- Pobrać wymienioną w tabeli objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki 50 ml.
- Zachować dodatkowo przynajmniej 3 ml buforu powietrznego w strzykawce 50 ml.
- Sprawdzić wzrokowo ampułko-strzykawki produktu leczniczego Korjuna o wymaganej mocy wymienionej w tabeli pod kątem obecności ciał obcych lub przebarwień.
- Trzymając ampułko-strzykawkę z końcówką zwróconą do góry, delikatnie zdjąć wieczko. **Nie przekręcać** ani nie obracać wieczka.
- Na ampułko-strzykawkę nałożyć dołączoną kaniulę i usunąć osłonkę kaniuli. Do każdej strzykawki należy używać nowej kaniuli.
- Włożyć kaniulę przez otwór strzykawki 50 ml, tak by kaniula była zanurzona w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (rysunek).
Nie wkładać ampułko-strzykawki Korjuna bezpośrednio w skórę pacjenta.
- Wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
Nie wolno odciągać tłoka w celu przepłukania ampułko-strzykawki, aby uniknąć skażenia i zapewnić pobranie prawidłowej objętości.
- Na podstawie tabeli powtórzyć poprzednie kroki w celu wstrzyknięcia zawartości wymaganej liczby ampułko-strzykawk do strzykawki o pojemności 50 ml.
- Zamknąć strzykawkę 50 ml wieczkiem i delikatnie nią wstrząsnąć w celu wymieszania roztworu.
- Po zdjęciu wieczka usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki 50 ml.
- Na strzykawkę 50 ml należy nakleić czerwoną zrywaną nalepkę, przyklejoną na wewnętrznej stronie zamknięcia pudełka, z tekstem „Rozcieńczony Korjuna. Tylko do podania dootrzewnowego.”. Jest to środek ostrożności w celu zapewnienia, że produkt leczniczy Korjuna będzie podawany wyłącznie w infuzji drogą dootrzewnową.
- Włożyć strzykawkę 50 ml do pompy infuzyjnej.

Tabela Liczba ampułko-strzykawk i objętości potrzebnych do przygotowania roztworu Korjuna do infuzji dootrzewnowej

Infuzja / Dawka	Liczba ampułko-strzykawek 10 mikrogramów	Liczba ampułko-strzykawek 50 mikrogramów	Całkowita objętość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Korjuna	Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań	Końcowa objętość do podania
Infuzja 1. / 10 mikrogramów	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Infuzja 2. / 20 mikrogramów	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Infuzja 3. / 50 mikrogramów	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Infuzja 4. / 150 mikrogramów	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Rysunek Przeniesienie zawartości ampulko-strzykawki produktu leczniczego Korjuny do strzykawki o pojemności 50 ml zawierającej roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań



Przygotowany roztwór do infuzji zachowuje fizyczną i chemiczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz przez 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. Ze względów mikrobiologicznych, produkt należy użyć natychmiast. W przypadku nieużycia produktu od razu, za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania produktu odpowiada użytkownik, zaś czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

Sposób podawania

Cewnik do podawania dootrzewnowego musi być wprowadzony pod kontrolą ultrasonograficzną przez lekarza posiadającego doświadczenie w dootrzewnowym podawaniu leków. Cewnik jest stosowany do drenażu płynu puchlinowego oraz podawania rozcieńczonego roztworu do wstrzykiwań Korjuna i roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zaleca się pozostawienie cewnika w jamie brzusznej w trakcie całego okresu leczenia. Można go usunąć na podstawie oceny lekarza prowadzącego w dzień po ostatniej infuzji.

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Korjuna konieczny jest drenaż płynu puchlinowego do zatrzymania spontanicznego przepływu lub ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4). Następnie należy przed każdym podaniem produktu leczniczego Korjuna podać 500 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w infuzji, aby wspomóc rozprowadzanie przeciwciał w jamie brzusznej.

Rozcieńczony roztwór do infuzji Korjuna należy podawać dootrzewnowo poprzez system pompy infuzyjnej o stałej szybkości, przez czas infuzji wynoszący przynajmniej 3 godziny, w następujący sposób:

- Podłączony system przewodów perfuzyjnych pompy infuzyjnej napełnić rozcieńczonym roztworem do infuzji Korjuna.
- Podłączyć przewody perfuzyjne z łącznikami rozgałęzionymi.
- Równolegle z każdym podaniem produktu leczniczego Korjuna wlać 250 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań poprzez zawór infuzyjny/łącznik rozgałęziony do

- przewodu perfuzyjnego cewnika.
- Dostosować szybkość pompy do objętości, która ma być podana, oraz wyznaczonego czasu infuzji, trwającego co najmniej 3 godziny.
 - Po opróżnieniu strzykawki 50 ml zawierającej rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Korjuni do infuzji należy wymienić ją na strzykawkę 50 ml zawierającą 20 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uwolnienia martwej objętości w przewodzie perfuzyjnym (około 2 ml) w niezmienionych warunkach. Pozostały roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań można usunąć.
 - Do następnej infuzji cewnik powinien pozostać zamknięty.
 - Dzień po ostatniej infuzji należy wykonać drenaż płynu puchlinowego aż do zatrzymania spontanicznego przepływu. Następnie cewnik można usunąć.

Usuwanie

Bez specjalnych wymagań.