

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Korjuny 10 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok
Korjuny 50 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Korjuny 10 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mikrogramov katumaxomabu* v 0,1 ml roztoku, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

*monoklonálna hybridná IgG2 protilátka z potkana a myši, získaná z bunkovej línie hybridného hybridómu potkana a myši

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 21,6 mikrogramov polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Korjuny 50 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mikrogramov katumaxomabu* v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

*monoklonálna hybridná IgG2 protilátka z potkana a myši, získaná z bunkovej línie hybridného hybridómu potkana a myši

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 108 mikrogramov polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).
Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Korjuny je indikovaný na intraperitoneálnu liečbu malígneho ascitu u dospelých s karcinómami pozitívnymi na epiteliálnu bunkovú adhéziu molekulu (EpCAM, *epithelial cellular adhesion molecule*-pozitívne karcinómy), ktorí nie sú spôsobilí na ďalšiu systémovú protinádorovú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Korjuny sa musí podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním

protinádorových liekov.

Testovanie EpCAM

EpCAM-pozitivita (≥ 400 EpCAM-pozitívnych buniek/ 10^6 z analyzovaných buniek ascitu) sa má posúdiť prostredníctvom diagnostickej zdravotníckej pomôcky in vitro s označením CE so zodpovedajúcim účelom určenia. Ak diagnostická zdravotnícka pomôcka in vitro s označením CE nie je k dispozícii, má sa použiť alternatívny validovaný test (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Pred intraperitoneálnou infúziou sa odporúčajú lieky na profylaktickú liečbu symptómov uvoľnenia cytokínov vrátane analgetických, antipyretických a nesteroidných antiflogistických liekov (pozri časti 4.4 a 5.1).

Vedľajšie účinky liečby katumaxomabom sa majú liečiť podľa lekárskej indikácie a podľa súčasnej štandardnej starostlivosti.

Dávkovacia schéma lieku Korjunny zahŕňa 4 intraperitoneálne infúzie uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Dávkovacia schéma lieku Korjunny

Číslo infúzie	Dávka	Deň
1	10 mikrogramov	0
2	20 mikrogramov	3
3	50 mikrogramov	7
4	150 mikrogramov	10

Po prvej infúzii lieku Korjunny majú pacienti zostať najmenej 24 hodín pod prísnyim lekársnym dohľadom. V prípade zostávajúcich dávok môžu byť pacienti po infúzii lieku Korjunny hospitalizovaní aspoň 6 hodín alebo dlhšie podľa uváženia ošetrojúceho lekára, aby bola zaručená bezpečnosť pacienta.

Interval medzi dňami infúzie sa môže v prípade potreby predĺžiť podľa uváženia ošetrojúceho lekára, aby sa minimalizovalo riziko nežiaducich reakcií. Celkové obdobie liečby nemá presiahnuť 21 dní.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene a/alebo s metastázami na viac ako 70 % pečene a/alebo trombózou/obštrukciou portálnej žily sa neskúmali. Liečba týchto pacientov liekom Korjunny by mala prichádzať do úvahy len po dôkladnom vyhodnotení prínosu/rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali. Liečba týchto pacientov liekom Korjunny by mala prichádzať do úvahy len po dôkladnom vyhodnotení prínosu/rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Korjunny u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Korjunny sa musí podávať len vo forme intraperitoneálnej infúzie.

Liek Korjunny sa nesmie podávať intraperitoneálnym bolusom ani akoukoľvek inou cestou podania. Informácie o perfúznom systéme, ktorý sa má použiť, sú uvedené v časti 6.5.

Liek Korjunny sa musí podávať ako intraperitoneálna infúzia s konštantnou rýchlosťou a infúzia musí trvať minimálne 3 hodiny. V klinických štúdiách sa skúmali trvanie infúzie v dĺžke 3 hodiny a 6 hodín. V prípade prvej zo štyroch dávok sa môže zväziť dĺžka trvania infúzie 6 hodín v závislosti od zdravotného stavu pacienta.

Preventívne opatrenia, ktoré sa majú prijať pred podaním lieku

Pred podaním lieku Korjunny sa koncentrát na infúzny roztok zriedi injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Zriedený infúzny roztok lieku Korjunny sa podáva intraperitoneálne ako infúzia s konštantnou rýchlosťou s použitím vhodného pumpovacieho systému.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Precitlivenosť na myšie (potkanie a/alebo myšie) proteíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek Korjunny sa nesmie podávať ako bolus alebo inak ako intraperitoneálne.

Symptómy súvisiace s uvoľnením cytokínov (CRS, *cytokine release related symptoms*)

Keďže uvoľňovanie prozápalových a cytotoxických cytokínov sa iniciuje viazaním katumaxomabu na imunitné a nádorové bunky, počas podávania katumaxomabu a po ňom boli hlásené klinické symptómy súvisiace s uvoľňovaním cytokínov vrátane prípadov horúčky, hypotenzie, gastrointestinálnych symptómov, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, tachykardie, zimnice, respiračných príznakov, kožných príznakov a únavy.

Napriek premedikácii (pozri časti 4.2 a 5.1) sa môže u pacientov vyskytnúť CRS, ako je opísané vyššie, s intenzitou až do 4. stupňa (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby v prípade výskytu prejavov alebo symptómov CRS, okamžite vyhľadali lekársku pomoc. CRS sa má liečiť v súlade s lekárskou indikáciou a podľa aktuálnej štandardnej starostlivosti.

Syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS, *systemic inflammatory respons*)

Počas liečby a po liečbe katumaxomabom bol hlásený izolovaný výskyt SIRS (so súbežnou horúčkou, zvýšenou srdcovou frekvenciou a dychovou frekvenciou a abnormálnym počtom leukocytov). Pacientov treba poučiť, aby v prípade výskytu prejavov alebo symptómov SIRS, okamžite vyhľadali lekársku pomoc. SIRS sa má liečiť v súlade s lekárskou indikáciou a podľa aktuálnej štandardnej starostlivosti.

Akútne infekcie

Pri prítomnosti faktorov zasahujúcich do imunitného systému, najmä akútnych infekcií, sa podávanie katumaxomabu neodporúča. Pacienti sa majú monitorovať, či sa u nich objavujú prejavy a symptómy infekcie pred podaním lieku Korjunny a po ňom, a primerane liečiť.

Stavy ovplyvňujúce hemodynamický stav pacientov

Na zabezpečenie stabilnej obehovej a renálnej funkcie sú nevyhnutnou podmienkou liečby liekom Korjunny vhodné lekárske opatrenia týkajúce sa drenáže ascitu. Opatrenia musia zahŕňať drenáž ascitu do zastavenia spontánneho prietoku alebo zmiernenia symptómov.

Pred každou infúziou lieku Korjunny sa má vyhodnotiť objem krvi, krvné bielkoviny, krvný tlak, pulz a funkcia obličiek. Pred každou infúziou lieku Korjunny musia byť vyriešené stavy, ako je hypovolémia,

hypoproteinémia, hypotenzia, dekompenzácia obehovej sústavy a akútna porucha funkcie obličiek.

Funkcia pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. V klinických štúdiách sa pozorovalo prechodné zvýšenie parametrov pečene po infúziách katumaxomabu, ktoré sa následne u väčšiny pacientov zlepšilo krátko po ukončení poslednej infúzie katumaxomabu. V zriedkavých prípadoch sa pri liečbe katumaxomabom môže vyskytnúť poškodenie pečene spôsobené liekom (DILI) alebo hepatitída, ktoré môžu viesť k zlyhaniu pečene vrátane smrti. U pacientov liečených liekom Korjuna sa majú dôkladne sledovať prejavy klinicky významných zvýšených parametrov pečene.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene a/alebo s metastázami na viac ako 70 % objemu pečene a/alebo s trombózou/obštrukciou portálnej žily sa neskúmali. Liečba týchto pacientov s katumaxomabom sa má zvážiť až po dôkladnom posúdení prínosu a rizika (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Katumaxomab sa nevylučuje cez obličky. Pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek neboli predmetom skúmania. Liečba týchto pacientov liekom Korjuna sa má zvážiť len po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika (pozri časť 5.2).

Bolesť brucha

Bolesť brucha bola často hlásená ako nežiaduca reakcia. Tento prechodný účinok sa čiastočne považuje za dôsledok intraperitoneálnej cesty podania.

Monitorovanie

Po skončení infúzie lieku Korjuna sa odporúča primerané monitorovanie pacienta so starostlivým lekárskeym dohľadom najmenej 24 hodín po prvej infúzii lieku Korjuna a najmenej 6 hodín po následných infúziách.

Stav výkonnosti a index telesnej hmotnosti (BMI)

V pivotnej štúdii IP-REM-AC-01 sa pacienti so skóre výkonnosti podľa Karnofského < 60 a s BMI < 17 alebo > 40 kg/m² neskúmali. Liečba týchto pacientov liekom Korjuna je na zvážení ošetrojúceho lekára.

Karta pacienta

Lekár predpisujúci liek musí s pacientom prediskutovať riziká liečby liekom Korjuna. Pacientovi sa má poskytnúť karta pacienta spolu s pokynom, aby ju mal stále pri sebe. Karta pacienta opisuje bežné prejavy a symptómy CRS a SIRS a poskytuje pokyny o tom, kedy má pacient vyhľadať lekársku pomoc.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje 21,6 mikrogramov polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke Korjuna 10 mikrogramov a 108 mikrogramov polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke Korjuna 50 mikrogramov. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Množstvo sodíka podávaného v jednej infúzii je vyššie ako množstvo obsiahnuté v lieku v dôsledku zriedenia koncentráta injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Ďalších 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml

(0,9 %) sa podáva pred každým podaním lieku Korjuna a 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa podáva súbežne s každým podaním lieku Korjuna. Pozri časť 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Užívanie lieku Korjuna u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, sa neodporúča.

Gravidita

O používaní katumaxomabu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Liek Korjuna sa neodporúča počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa katumaxomab/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie o tom, či sa má dojčenie prerušiť alebo sa má ukončiť/prerušiť liečba liekom Korjuna, sa musí prijať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku katumaxomabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Korjuna má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom, u ktorých sa objavia symptómy súvisiace s infúziou, sa má odporučiť, aby neviedli vozidlo a neobsluhovali stroje, kým sa príznaky nezmiernia.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli pyrexia (62 %), bolesť brucha (42 %), nauzea (41 %) a vracanie (38 %). Najzávažnejšie nežiaduce reakcie sú syndróm systémovej zápalovej odpovede a zlyhanie pečene.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú odvodené z integrovanej analýzy bezpečnosti 11 štúdií vrátane 4 štúdií s pacientmi s malígnym ascitom a 7 štúdií s pacientmi s rôznymi inými druhmi nádorového ochorenia. Patria sem údaje z randomizovaného kontrolovaného hlavného obdobia štúdie z hlavnej štúdie IP-REM-AC-01. Z 517 pacientov zaradených do analýzy 293 pacientov dostávalo katumaxomab intraperitoneálne vo forme 6-hodinovej infúzie a 224 pacientov dostávalo katumaxomab intraperitoneálne vo forme 3-hodinovej infúzie.

V tabuľke 2 sú nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Skupiny frekvencií sú nasledovné: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených katumaxomabom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia
	Menej časté	Ústna kandidóza, infekcia kože, erythema induratum*, herpes simplex*, lokalizovaná infekcia*, pneumónia*, zápal močových ciest*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, leukocytóza, lymfopénia
	Menej časté	Koagulopatia*, leukopénia*, neutropénia*, trombocytopénia*, trombocytémia
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté	Syndróm uvoľnenia cytokínov**
	Časté	Syndróm systémovej zápalovej odpovede, precitlivosť*
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla, dehydratácia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypoalbuminémia, hyperglykémia*, hypokalcémia*, hypoproteinémia*
	Menej časté	Zadržiavanie tekutín v tele*, hypoglykémia, polydipsia, hypomagneziémia*
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť*
	Menej časté	Nepokoj, depresia*
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat
	Menej časté	Synkopa, tremor, paraestézia, konvulzia*, letargia, periférna zmyslová neuropatia*, polyneuropatia*, dysgeúzia*
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie*
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Sínusová tachykardia, palpitácie*, arytmia*, zlyhanie srdca*
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, hypotenzia, návaly, návaly tepla*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe*, hypoxia, pleurálny výpotok*
	Menej časté	Pľúcna embólia, syndróm akútnej respiračnej tiesne*, bronchospazmus*, kašeľ*, čkanie*, infiltrácia pľúc*, bolesť v oblasti hltana a hrtana, respiračná tieseň*, zlyhanie dýchania*, tachypnoe*, sipot*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka
	Časté	Abdominálny diskomfort, abdominálna distenzia, bolesť v hornej časti brucha, gastroezofageálna refluxná choroba, subileus, plynatosť *
	Menej časté	Kŕče v bruchu, sucho v ústach, paralytický ileus, zhoršené vyprázdňovanie žalúdka, brušná tuhosť*, ascit*, duodenogastrický reflux*, žalúdočná porucha*, znížená motility tráviaceho traktu*, pálenie záhy*, peritonitída*, napínanie na vracanie*, obštrukcia tenkého čreva*, žalúdočný diskomfort*, bolesť v dolnej časti brucha, hemateméza*,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
		stomatitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia, cholangitída*
	Menej časté	Cytolytická hepatitída***, zlyhanie pečene****, cholestáza*, abnormálna funkcia pečene*, toxická hepatitída*, žltáčka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Alergická dermatitída, vyrážka, erytém, hyperhidróza, pruritus
	Menej časté	Nočné potenie, urtikária, palmárny erytém*, svrbíaca vyrážka*, kožná reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť chrbta, myalgia, artralgia*
	Menej časté	Bolesť kostí, bolesť v boku*, muskuloskeletálna bolesť*, bolesť v končatinách*
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Hematúria, proteinúria*
	Menej časté	Dyzúria*, leukocytúria, oligúria*, zlyhanie obličiek*, akútne zlyhanie obličiek*, bolesť obličiek*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	bolesť v panve
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia, zimnica, únava, bolesť
	Časté	Asténia*, zápal, edém, bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke*, nevoľnosť*, periférny edém*
	Menej časté	Zápal v mieste aplikácie, bolesť v mieste zavedenia katétra, predčasný pocit nasýtenosti*, extravazácia, pocit chladu*, pocit horúčavy*, reakcia v mieste podania injekcie*, zápal sliznice*, smäd, erytém v mieste katétra*, celkové zhoršenie fyzického zdravia*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu
	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená telesná teplota, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, znížená hladina hemoglobínu, zvýšený počet neutrofilov, zvýšený počet proteínov, znížená hmotnosť, zvýšený počet bielych krviniek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi*, znížená hladina draslíka v krvi*, zvýšená hladina pečenejých enzýmov*, zvýšená hladina prokalcitonínu*, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina amylázy v krvi*, zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi*, zvýšený počet krvných doštičiek*
	Menej časté	Zvýšená hladina konjugovaného bilirubínu, znížená telesná teplota, znížená saturácia kyslíkom, zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina fibrinogénu v krvi*, znížená hladina železa v krvi*, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi*, zvýšený krvný tlak*, bunky v moči*, zvýšená hladina pečenejých enzýmov, znížený hematokrit, zvýšená hladina

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
		lipázy*, abnormálny test funkcie pečene*, znížený počet červených krviniek*, urobilín v moči, pozitívny nález bielych krviniek v moči*, predĺžený aktivovaný tromboplastínový čas*, znížená hladina chloridu v krvi*, znížená hladina sodíka v krvi*, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi*, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru**
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Anastomotická komplikácia*, bolesť pri zákroku*, dehiscencia rany*

* Nežiaduce reakcie označené hviezdikou sú zahrnuté z dôvodu zaradenia n = 7 štúdií v iných indikáciách, než je maligný ascit (napr. u pacientov s nádorovým ochorením podstupujúcich kuratívnu operáciu a intraoperačné podávanie katumaxomabu)

** n = 7 udalostí syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) bolo osobitne hlásených ako jav u 6 z 517 účastníkov, z ktorých každý bol liečený katumaxomabom v 11 štúdiách zahrnutých do analýzy (kategória frekvencie „časté“). Frekvencia CRS zobrazená v uvedenej tabuľke je však založená na retrospektívnej analýze CRS založenej na algoritme, ktorý bol použitý v pivotnej štúdii IP-REM-AC-01, v ktorej sa v algoritme zohľadnila diagnóza CRS, ako aj kombinácia symptómov, ako je horúčka, hypotenzia, gastrointestinálne symptómy, bolesť hlavy, myalgia, artralgia, tachykardia, zimnica, respiračné symptómy, kožné symptómy a únava.

*** n = 3 udalosti cytolytickej hepatitídy boli hlásené u 3 osôb. Dve udalosti však boli miernej intenzity a jedna bola stredne závažná a všetky 3 udalosti boli vyhodnotené ako nezávažné.

**** n = 5 udalostí zlyhania pečene bolo hlásených u 3 osôb; všetky udalosti boli stredne závažnej intenzity a vyhodnotené ako nezávažné. Väčšina týchto udalostí pozostávala zo zvýšených pečňových/hepatobiliárnych laboratórnych hodnôt.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) identifikovaný na základe výskytu charakteristických symptómov CRS (horúčka, hypotenzia, gastrointestinálne symptómy, bolesť hlavy, myalgia, artralgia, tachykardia, zimnica, respiračné symptómy, kožné symptómy a únava) v úzkej časovej súvislosti (horúčka a aspoň dve ďalšie nežiaduce reakcie v časovom rozpätí štyroch dní). V čase realizácie pivotnej štúdie sa u 72 % pacientov vystavených katumaxomabu (ISS2) vyskytla aspoň jedna nežiaduca udalosť, ktorá sa počítala ako charakteristický symptóm CRS počas infúzie katumaxomabu alebo do jedného dňa po nej. Keďže analýza bola veľmi nešpecifická, údaje z hlavnej štúdie sa opätovne analyzovali podľa algoritmu založeného na súčasných definíciách a usmerneniach týkajúcich sa CRS. Na základe tejto opätovnej analýzy sa CRS vyskytol u 23 % pacientov liečených katumaxomabom v období hlavnej štúdie alebo v prechodnom období hlavnej klinickej štúdie fázy II/III.

Vo väčšine prípadov dosiahol CRS 1. alebo 2. stupeň podľa CTCAE. Zo 41 podozrení na CRS dosiahli 3 prípady 1. stupeň, 27 prípadov dosiahlo 2. stupeň, 10 prípadov 3. stupeň a 1 prípad 4. stupeň. Symptómy uvoľnenia cytokínov možno zmierniť alebo sa im môže predísť prostredníctvom premedikácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS)

SIRS (so súbežnou horúčkou, zvýšenou srdcovou frekvenciou a rýchlosťou dýchania a abnormálnym počtom leukocytov) bol hlásený u 2 pacientov z 203 pacientov vystavených katumaxomabu v hlavnej štúdii (157 v hlavnej štúdii, 46 po prechode z kontrolnej skupiny na katumaxomab). U oboch pacientov dosiahol SIRS 4. stupeň a vyžadoval si hospitalizáciu/predĺženie hospitalizácie, čo viedlo k prerušeniu liečby.

Bolesť brucha

U 38,9 % pacientov v období hlavnej štúdie v rámci pivotnej štúdie bola bolesť brucha hlásená ako nežiaduca reakcia, pričom u 8,9 % pacientov dosiahla 3. alebo vyšší stupeň, po symptomatickej liečbe však odznela.

Pečeňové laboratórne hodnoty

Po podaní katumaxomabu sa často pozorovalo prechodné zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (alaníntransaminázy [ALT], aspartáttransferázy [AST], alkalickéj fosfatázy [ALP], gama-glutamyltransferázy [GGT]) a celkového bilirubínu. Vo všeobecnosti zmeny laboratórnych parametrov neboli klinicky významné a po skončení liečby sa väčšinou vrátili na východiskovú hodnotu. V pilotnej klinickej štúdii fázy II/III došlo u 12 pacientov (5,6 %) liečených katumaxomabom k zvýšeniu ALT o $> 3 \times$ horný limit normálu (ULN) v spojení s bilirubínom $> 2 \times$ ULN. U 2 z 12 pacientov sa hodnoty po skončení infúzie naďalej zvyšovali, pričom u 10 z 12 pacientov boli zvýšené hodnoty reverzibilné a vykazovali tendenciu zlepšovať sa krátko po poslednej infúzii katumaxomabu. Ďalšia diagnostika alebo liečba sa má zväžiť len v prípade klinicky významného alebo pretrvávajúceho zvýšenia.

Trvanie infúzie

Údaje o trojhodinovej infúzii katumaxomabu sú k dispozícii zo štúdií malígneho ascitu a zo štúdií iných onkologických indikácií, najmä nádorového ochorenia vaječníkov a nádorového ochorenia žalúdka. Bezpečnostný profil katumaxomabu pri použití trojhodinovej versus šesťhodinovej infúzie je vo všeobecnosti porovnateľný, pokiaľ ide o charakter, frekvenciu a závažnosť nežiaducich reakcií. Zvýšená frekvencia niektorých nežiaducich reakcií bola pozorovaná v súvislosti s trojhodinovým podávaním vrátane triašky a hypotenzie (stupne 1 alebo 2), hnačky (všetky stupne) únavy (stupňa 1 alebo 2), anémie (všetky stupne) a pleurálneho výpotku (stupne 1 alebo 2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vyššie plánované dávky katumaxomabu sa skúmali v štúdiách postupného zvyšovania dávky až do jedného liečebného cyklu katumaxomabu 10-20-50-200-200 mikrogramov. Celkovo boli účinky pozorované pri dávkach katumaxomabu vyšších ako je navrhovaná dávka v súlade so známymi nežiaducimi reakciami súvisiacimi s podávaním katumaxomabu a jeho mechanizmom účinku. Laboratórne hodnoty, najmä zmeny parametrov pečene, vykazovali prechodné zvýšenia, ktoré záviseli od dávky a vykazovali tendenciu akumulácie.

Liečba

Pre katumaxomab neexistuje žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa má symptomatická liečba začať podľa uváženia lekára.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX03

Mechanizmus účinku

Katumaxomab je trifunkčná monoklonálna hybridná protilátka z potkana a myši, ktorá je špecificky nasmerovaná proti epiteliálnej bunkovej adhézne molekule (EpCAM) a antigénu CD3. Antigén EpCAM je exprimovaný vo väčšine druhov nádorových ochorení, najmä v karcinómoch.

CD3 je exprimovaný v zreých T-bunkách ako súčasť receptora T-buniek. Tretie miesto funkčnej väzby v Fc-regióne katumaxomabu umožňuje interakciu s dodatočnými imunitnými bunkami prostredníctvom receptorov Fc-gama. Vzhľadom na väzbové vlastnosti katumaxomabu sa nádorové bunky, T-bunky a dodatočné imunitné bunky dostávajú do tesnej blízkosti. Vzniká tak koordinovaná imunoreakcia proti nádorovým bunkám, ktorá zahŕňa rôzne mechanizmy účinku, ako je napríklad aktivácia T-buniek, zabíjanie T-bunkami prostredníctvom systému granzým/perforín, bunková cytotoxicita závislá od protilátky (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), cytotoxicita závislá od komplementu (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) a fagocytóza. To vedie k zničeniu nádorových buniek v peritoneálnej dutine, čím sa eliminuje hlavná príčina malígneho ascitu.

Farmakodynamické účinky

Protinádorová aktivita katumaxomabu bola preukázaná *in vitro* a *in vivo*. Účinné zabíjanie nádorových buniek prostredníctvom katumaxomabu *in vitro* bolo pozorované u cieľových buniek s nízkou a vysokou expresiou antigénu EpCAM, nezávisle od typu primárneho tumoru. Protinádorová aktivita katumaxomabu *in vivo* bola potvrdená v imunologicky oslabenom modeli karcinómu vaječníkov u myši, kde sa vývoj nádoru spomalil intraperitoneálnou liečbou katumaxomabom a mononukleárnymi bunkami ľudskej periférnej krvi.

Klinická účinnosť

Účinnosť katumaxomabu sa hodnotila v jednej klinickej štúdii fázy II/III. Pacienti inej ako bielej rasy neboli zaradení do tejto klinickej štúdie.

IP-REM-AC-01

Pivotná, dvojskupinová, randomizovaná, otvorená, klinická štúdia fázy II/III u 258 pacientov so symptomatickým malígnym ascitom spôsobeným EpCAM pozitívnymi karcinómami, z ktorých 170 bolo randomizovaných na liečbu katumaxomabom. Prítomnosť EpCAM pozitívnych buniek v tekutine ascitu sa stanovila pomocou imunohistochemického (IHC) testu. Pacienti boli do štúdie zaradení, ak tekutina ascitu obsahovala ≥ 400 EpCAM pozitívnych buniek/ 10^6 analyzovaných buniek ascitu. V tejto štúdii sa porovnávala paracentéza a katumaxomab v porovnaní so samotnou paracentézou (kontrolná skupina).

Katumaxomab sa aplikoval u pacientov, u ktorých štandardná terapia nebola dostupná alebo už nebola uskutočniteľná a ktorí vykazovali výkonnostné skóre podľa Karnofského najmenej 60. Katumaxomab sa podával vo forme štyroch intraperitoneálnych infúzií so zvýšenými dávkami 10, 20, 50 a 150 mikrogramov na 0., 3., 7. a 10. deň. Počas dní infúzie (0., 3., 7., 10. deň) pacienti boli hospitalizovaní najmenej 24 hodín (pozri časť 4.2).

Medzi randomizovanými pacientmi ($n = 258$) bolo 79 % žien (100 % v skupine s karcinómom vaječníkov, 59 % v skupine s iným karcinómom ako karcinómom vaječníkov). Priemerný vek bol 58,5 roka v skupine s karcinómom vaječníkov a 58,8 roka v skupine s iným karcinómom ako karcinómom vaječníkov. Celkovo 99 % pacientov tvorili belosi. Najčastejšie druhy nádorového ochorenia v skupine s iným karcinómom ako karcinómom vaječníkov bol karcinóm žalúdka (51 %) a následne karcinóm prsníka (10 %). Ďalšie druhy nádorového ochorenia (hrubé črevo, pankreas, pľúca, endometrium, iné) boli individuálne prítomné u < 10 % pacientov v skupine s iným karcinómom ako karcinómom vaječníkov.

V tejto štúdii bolo primárnym parametrom účinnosti prežitie bez punkcie v randomizovanom kontrolovanom období hlavnej štúdie, čo bol zložený koncový ukazovateľ definovaný ako čas do prvej potreby terapeutickú punkcie ascitu alebo úmrtia, podľa toho, čo sa stalo skôr. Výsledky týkajúce sa prežitia bez punkcie sú uvedené v tabuľke 3. Kaplana-Meierove odhady pre prežitie bez punkcie sú uvedené na obrázku 1.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti (prežitie bez punkcie) zo štúdie IP-REM-AC-01

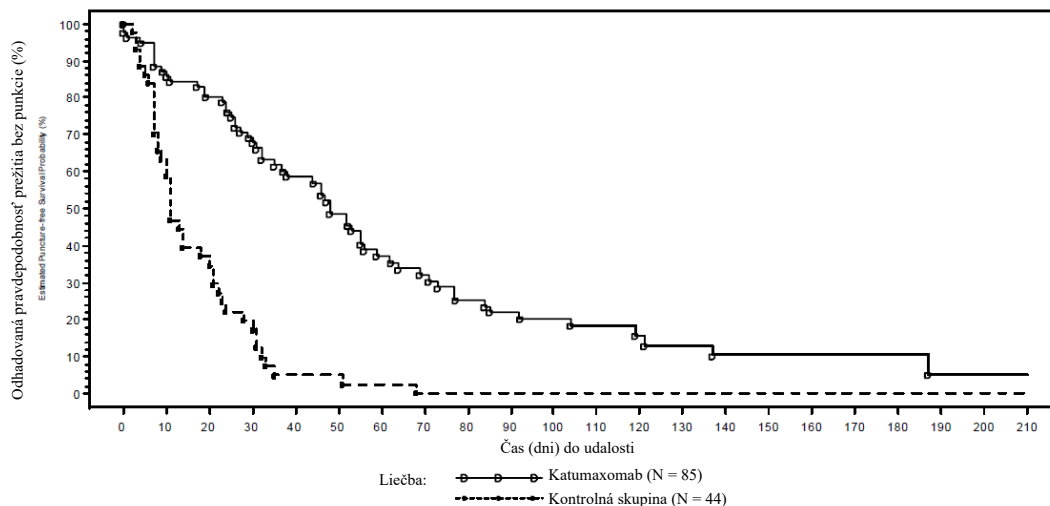
	Karcinóm vaječníkov		Karcinóm iný ako karcinóm vaječníkov	
	Katumaxomab	Kontrolná skupina	Katumaxomab	Kontrolná skupina
Pacienti, n	85	44	85	44
Pacienti s udalosťou, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dni], medián	48	11	30	14
95 % IS	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-hodnota (test log rank)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95 % IS)	Nevypočítané		Nevypočítané	

Pacienti, ktorí dokončili štúdiu v plánovanom termíne ukončenia štúdie bez terapeutickej punkcie, boli k dátumu ukončenia plánovanej štúdie cenzurovaní. Pacienti, ktorí prerušili štúdiu po randomizácii, ale pred koncovým ukazovateľom punkcie alebo úmrtia, boli cenzurovaní v deň predčasného ukončenia liečby.

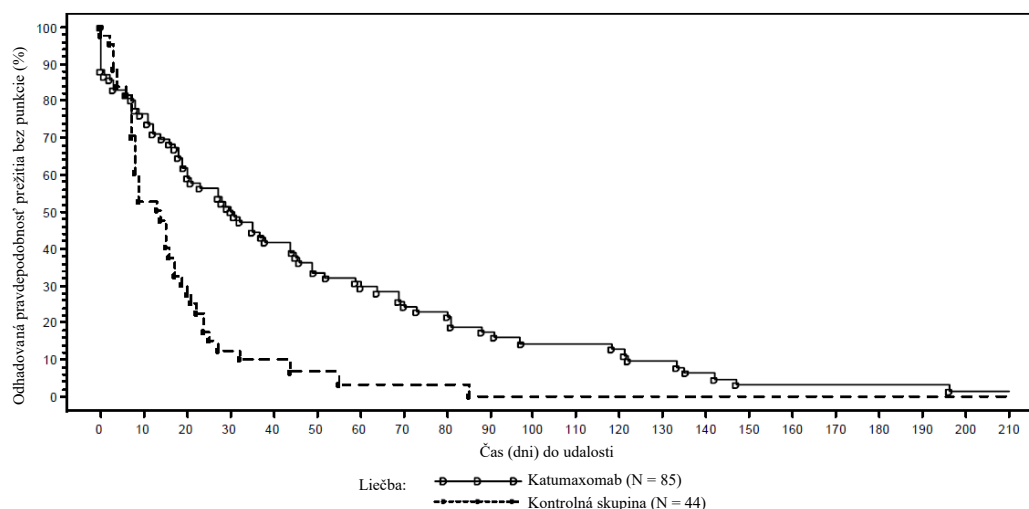
HR: Pomer rizika, PuFS: prežitie bez punkcie

Obrázok 1 Kaplan-Meierove odhady prežitia bez punkcie v štúdii IP-REM-AC-01

Karcinóm
vaječníkov
v



Karcinóm
iný ako
karcinóm
vaječníkov
v



V porovnaní so samotnou paracentézou (kontrolná skupina) sa liečbou paracentézou a katumaxomabom u pacientok s malígnym ascitom spôsobeným EpCAM-pozitívnymi karcinómami predĺžilo prežitie bez punkcie z 11 na 48 dní u pacientok s karcinómom vaječníkov a zo 14 na 30 dní u pacientok s iným karcinómom ako karcinómom vaječníkov.

Po skončení obdobia hlavnej štúdie boli pacienti ďalej sledovaní až do konca ich života, aby bolo možné posúdiť celkové prežitie. Pacienti, ktorí boli liečení paracentézou (kontrolná skupina), mohli

po ukončení obdobia hlavnej štúdie prejsť na paracentézu a katumaxomab; títo pacienti sa napriek preradeniu považovali za kontrolných pacientov. U pacientov, ktorí boli liečení paracentézou a katumaxomabom, nedošlo k zhoršeniu celkového prežitia v porovnaní s pacientmi, ktorí podstúpili paracentézu (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Celkové prežitie v štúdiu IP-REM-AC-01

	Paracentéza + katumaxomab (N=170)	Paracentéza (kontrolná skupina)¹ (N=88)
Pomer rizika (HR)	0,798	
95 % IS v prípade HR	[0,606; 1,051]	
Miera prežitia 6 mesiacov	27,5 %	17,1 %
Miera prežitia 1 rok	11,4 %	2,6 %
Medián celkového prežívania (dni)	72	71

¹ Preradení pacienti sa započítali ako kontrolní pacienti napriek prechodu na liečbu paracentézou a katumaxomabom, čo bolo 45 z 88 (51 %) pacientov v kontrolnej skupine.

Imunogenicitá

Indukcia protilátok proti katumaxomabu je prirodzeným účinkom myšacích monoklonálnych protilátok. Z údajov o katumaxomabe odvodených z hlavnej štúdie vyplýva, že < 10 % pacientov malo pred 4. infúziou protilátky proti katumaxomabu.

Mesiac po poslednej infúzii katumaxomabu boli protilátky proti katumaxomabu prítomné u 95 % pacientov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Korjuna vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe malígneho ascitu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika katumaxomabu počas štyroch intraperitoneálnych infúzií 10, 20, 50 a 150 mikrogramov katumaxomabu vo forme šesťhodinovej infúzie a po nich sa skúmala v špecializovanej štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 13 pacientov so symptomatickým malígnym ascitom v dôsledku EpCAM-pozitívnych karcinómov.

Katumaxomab bol detegovateľný v tekutine ascitu a v plazme. U väčšiny pacientov sa koncentrácie zvyšovali s počtom infúzií a podanými dávkami. Plazmatické hladiny mali tendenciu klesať po dosiahnutí maxima po každej dávke.

Absorpcia

Katumaxomab sa podáva intraperitoneálnou cestou, a preto je okamžite dostupný na cieľovom mieste malígnych buniek v peritoneálnej dutine.

Distribúcia

Po intraperitoneálnej infúzii sa katumaxomab distribuuje do tekutiny ascitu ako miesta účinku.

Priemerná hodnota C_{max} tekutiny ascitu bola 7 122 pg/ml a medián bol 3 270 pg/ml.

Po intraperitoneálnom podaní a naviazaní sa na cieľové bunky v peritoneálnej dutine sa reziduálny katumaxomab dostane do systémového obehu v neporušenej podobe. Geometrický priemer plazmatickej hladiny C_{max} bol 0,5 ng/ml (rozsah 0 až 2,3) a geometrický priemer plazmatickej hladiny AUC bol 1,7 dňa* ng/ml [rozsah < LLOQ (dolná hranica kvantifikácie) až 13,5].

Variabilita hladiny katumaxomabu v ascite a v plazme bola medzi jednotlivými pacientmi vysoká v dôsledku rôzneho objemu ascitu a rôzneho zaťaženia malígnymi bunkami v peritoneálnej dutine.

Metabolizmus a eliminácia

Metabolizmus a eliminácia katumaxomabu sú podobné endogénemu IgG, t. j. predovšetkým prostredníctvom proteolytického katabolizmu v celom tele; bez primárnej závislosti od eliminácie prostredníctvom obličiek a pečene.

V prípade systémového katumaxomabu, t. j. reziduálneho (nenaviazaného na cieľové miesto) katumaxomabu, ktorý sa dostal do obehu z peritoneálnej dutiny, bol geometrický priemerný terminálny polčas eliminácie z plazmy ($t_{1/2}$) 2,5 dňa (rozsah 0,7 – 17,5).

Osobitné populácie

Neboli vykonané žiadne štúdie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie katumaxomabu u zvieracích modelov nevedlo k žiadnym prejavom abnormálnej akútnej toxicity alebo akútnej toxicity súvisiacej s liekom ani k prejavom lokálnej neznášanlivosti v mieste podania injekcie/infúzie. Tieto zistenia však majú obmedzenú hodnotu vzhľadom na vysokú druhovú špecifickosť katumaxomabu.

Štúdie toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogenity, reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrát sodný (E331)

Monohydrát kyseliny citrónovej (E330)

Polysorbát 80 (E433)

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po zriedení

Pripravený infúzny roztok je fyzikálne a chemicky stabilný 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávaní po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a zvyčajne to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutoční na mieste s kontrolovanými a validovanými aseptickými podmienkami.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávaní po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I, silikonizovaná) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a systémom luer lock (silikonizovaný polypropylén a polykarbonát), s uzáverom hrotu (brómbutylová guma). Kanyla je priložená.

Korjuny 10 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

Naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,1 ml koncentráту na roztok a je zabalená v škatuľke s modrým farebným kódom.

Veľkosť balenia: 3 naplnené injekčné striekačky a 5 kanýl

Korjuny 50 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

Naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml koncentráту na roztok a je zabalená v škatuľke s červeným farebným kódom.

Veľkosť balenia: 4 naplnené injekčné striekačky a 5 kanýl

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Materiál a vybavenie potrebné na riedenie a podávanie lieku Korjuny:

- injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)
- 50 ml polypropylénové injekčné striekačky
- uzáver na 50 ml polypropylénové injekčné striekačky
- polyetylénové perfúzne hadičky s vnútorným priemerom 1 mm a dĺžkou 150 cm
- polykarbonátové infúzne ventily/spojky Y
- polyuretánové katétre potiahnuté silikónom
- precízna perfúzna pumpa

Pokyny na riedenie pred podaním

Liek Korjuny musí pripraviť zdravotnícky pracovník s použitím vhodnej aseptickkej techniky.

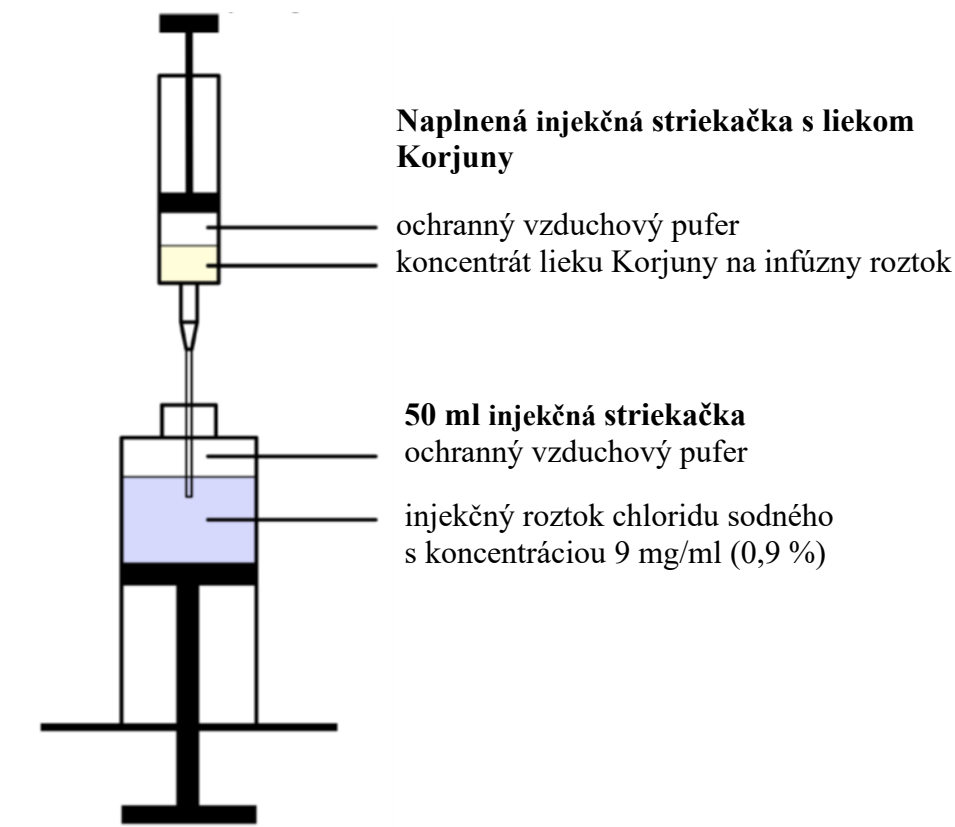
Vonkajší povrch naplnenej injekčnej striekačky nie je sterilný.

- Do 50 ml injekčnej striekačky sa natiahne množstvo roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) uvedené v tabuľke 5.
- Do 50 ml injekčnej striekačky sa natiahne aspoň 3 ml dodatočného vzduchového pufu.
- Naplnená injekčná striekačka (injekčné striekačky) s liekom Korjuny s požadovanou silou uvedenou v tabuľke 5, sa vizuálne skontroluje, či neobsahuje cudzie častice alebo nemá nevyhovujúce zafarbenie.
- Viečko sa odstráni z ústia naplnenej injekčnej striekačky; ústie pritom smeruje nahor. **Nesnažte sa** uzáver odkrútiť ani ho neotáčajte.
- Priložená kanyla sa pripojí k naplnenej injekčnej striekačke a kryt kanyly sa odstráni. Pre každú injekčnú striekačku sa musí použiť nová kanyla.
- Kanyla naplnenej injekčnej striekačky sa vloží cez otvor 50 ml injekčnej striekačky tak, aby kanyla bola ponorená v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (obrázok 2).
Nepodávajte liek Korjuny v naplnenej injekčnej striekačke priamo pacientovi.
- Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky **sa** vstrekuje do injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
- Piest **sa nesmie** vytiahnuť späť na prepláchnutie naplnenej injekčnej striekačky, aby nedošlo ku kontaminácii a aby sa zabezpečilo dodanie správneho objemu.

- Podľa tabuľky 5 sa zopakujú predchádzajúce kroky, aby sa do 50 ml injekčnej striekačky vstrekol požadovaný počet naplnených injekčných striekačiek.
- 50 ml striekačka sa uzavrie viečkom a jemne sa pretrepe, aby sa roztok premiešal.
- Po odstránení uzáveru sa z 50 ml injekčnej striekačky odstránia všetky prípadné vzduchové bubliny.
- Na 50 ml injekčnú striekačku sa musí pripevniť červená odstrániteľná nálepka, ktorá sa dodáva vo vnútri veka škatuľky, s textom „Zriedený liek Korjunny. Len na intraperitoneálne použitie.“ Ide o preventívne opatrenie na zabezpečenie toho, aby sa liek Korjunny podával len intraperitoneálnou infúziou.
- 50 ml injekčná striekačka sa vloží do infúznej pumpy.

Tabuľka 5 Počet naplnených injekčných striekačiek a objemy potrebné na prípravu roztoku lieku Korjunny na intraperitoneálnu infúziu

Infúzia/dávka	Počet naplnených injekčných striekačiek s 10 mikrogramami lieku	Počet naplnených injekčných striekačiek s 50 mikrogramami lieku	Celkový objem koncentráту lieku Korjunny na infúzny roztok	Injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)	Konečný objem na podanie
1. infúzia / 10 mikrogramov	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Druhá infúzia/ 20 mikrogramov	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Tretia infúzia/ 50 mikrogramov	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Štvrtá infúzia/ 150 mikrogramov	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Spôsob podávania

Katéter pre intraperitoneálne podanie musí s pomocou ultrazvukového navádzania umiestniť lekár, ktorý má skúsenosti s aplikáciou postupov intraperitoneálneho podávania. Katéter sa používa na odčerpávanie ascitu a na infúziu zriedeného infúzneho roztoku lieku Korjuna a injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Odporúča sa ponechať katéter v abdominálnej dutine po celé obdobie liečby. Na základe posúdenia ošetrojúceho lekára sa môže odstrániť deň po poslednej infúzii.

Pred každým podaním lieku Korjuna sa musí tekutina ascitu odčerpať do takej miery, aby sa zastavil spontánny prietok alebo zmiernili symptómy (pozri časť 4.4). Následne sa musí pred každým podaním lieku Korjuna infúzne podať 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do brušnej dutiny, aby sa podporila distribúcia protilátky.

Zriedený infúzny roztok lieku Korjuna sa podáva intraperitoneálne počas najmenej trojhodinovej infúzie pomocou systému púmp zabezpečujúcich konštantnú infúziu, a to takto:

- Pripojený perfúzny systém infúzných hadičiek precíznej pumpy sa naplní zriedeným infúznym roztokom lieku Korjuna.
- Perfúzne hadičky sa pripoja k spojke Y.
- Súbežne s každou aplikáciou lieku Korjuna sa podáva infúzne 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) cez infúzny ventil / spojku Y do perfúzneho vedenia katétra.
- Rýchlosť pumpy sa prispôbi objemu, ktorý sa má podať, a naplánovanej infúznej dobe minimálne 3 hodiny.
- Keď je 50 ml striekačka obsahujúca zriedený infúzny roztok lieku Korjuna prázdna, nahradí sa 50 ml injekčnou striekačkou obsahujúcou 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na vymytie mŕtveho objemu v perfúznom vedení (približne 2 ml) za nezmenených podmienok. Zvyšný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa môže zlikvidovať.
- Katéter musí zostať zatvorený až do ďalšej infúzie.
- Deň po poslednej infúzii sa odstráni drenážou všetka tekutina ascitu až do zastavenia spontánneho prietoku. Následne sa môže katéter odstrániť.

Likvidácia

Žiadne osobitné požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

<Dátum prvej registrácie: 10. februára 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO
LIEČIVA A VÝROBCA(VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) BIOLOGICKEJ ÚČINNEJ LÁTKY A
VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE
ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Korjuny uvedený na trh, všetci pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú používať katumaxomab, mali prístup ku karte pacienta, alebo ju dostali, ktorá bude pacientov informovať

o rizikách syndrómu uvoľnenia cytokínov (CRS) a syndrómu systémovej zápalovej odpovede (SIRS). Karta pacienta obsahuje aj upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, o tom, že pacient dostáva katumaxomab.

Karta pacienta má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Opis kľúčových prejavov a symptómov syndrómu uvoľnenia cytokínov/syndrómu systémovej zápalovej odpovede.
- Opis toho, kedy vyhľadať okamžitú pozornosť poskytovateľa zdravotnej starostlivosti alebo vyhľadať rýchlu lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy a symptómy syndrómu uvoľnenia cytokínov/systémového syndrómu zápalovej odpovede.
- Kontaktné údaje predpisujúceho lekára.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Korjuny 10 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

katumaxomab

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mikrogramov katumaxomabu v 0,1 ml roztoku, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, voda na injekcie. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

3 naplnené injekčné striekačky

5 sterilných kanýl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1826/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Naplnená injekčná striekačka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Korjuny 10 mikrogramov sterilný koncentrát

katumaxomab

Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Korjuna 50 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok

katumaxomab

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mikrogramov katumaxomabu v 0,5 ml roztoku, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrát sodný, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 80, voda na injekciu. **Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

4 naplnené injekčné striekačky

5 sterilných kanýl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1826/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Naplnená injekčná striekačka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

Korjuny 50 mikrogramov sterilný koncentrát

katumaxomab

Iba na intraperitoneálne použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

VÝSTRAŽNÝ TEXT NA ODSTRÁNITEĽNEJ NÁLEPKE, KTORÁ SA MÁ PRILEPIŤ NA 50 ML INJEKČNÚ STRIEKAČKU OBSAHUJÚCU ZRIEDENÝ INFÚZNY ROZTOK LIEKU KORJUNY

(Časť vonkajšieho obalu)

Zriedený liek Korjuny.

Iba na intraperitoneálne použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Korjuni 10 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok Korjuni 50 mikrogramov koncentrát na infúzny roztok katumaxomab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Korjuni a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Korjuni
3. Ako používať Korjuni
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Korjuni
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Korjuni na čo sa používa

Korjuni obsahuje liečivo katumaxomab. Katumaxomab je monoklonálna protilátka, druh proteínu, ktorý sa viaže na cieľ na povrchu nádorových buniek. Tento cieľ sa nazýva epiteliálna bunková adhézna molekula (EpCAM) a nachádza sa na povrchu rôznych typov nádorových buniek. Vyskytuje sa aj na nádorových bunkách v tekutine ascitu. Malígný ascites je hromadenie tekutiny obsahujúcej nádorové bunky v brušnom priestore pacientov s nádorovým ochorením.

Katumaxomab aktivuje bunky imunitného systému (súčasť prirodzenej obrany tela) s cieľom zničiť nádorové bunky.

Korjuni sa používa na liečbu malígneho ascitu u dospelých, ak štandardná liečba nádorového ochorenia už nie je možná.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Korjuni

Nepoužívajte Korjuni, keď ste

- alergický na katumaxomab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- alergický na proteíny z potkana a/alebo myši

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním Korjuni alebo počas liečby sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- prejavy ochorenia známeho ako syndróm uvoľnenia cytokínov. Ide o závažnú imunitnú reakciu s príznakmi ako sú horúčka, nízky krvný tlak, zimnica, ťažkosti s dýchaním, únava, bolesť hlavy, rýchly srdcový tep a zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi. Postupujte podľa pokynov uvedených v karte pacienta, napríklad, kedy by ste mali vyhľadať lekársku pomoc.

Pred každou infúziou lieku Korjuny sa vám môžu podávať lieky, ktoré pomáhajú znížiť možné vedľajšie účinky syndrómu uvoľnenia cytokínov.

- prejavy takzvaného syndrómu systémovej zápalovej odpovede. Možnými prejavmi sú horúčka, zvýšený srdcový tep, rýchlejšie dýchanie a abnormálny počet bielych krviniek. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov, ihneď vyhľadajte lekára a postupujte podľa pokynov uvedených v karte pacienta.
- infekciu alebo prejavy infekcie, ako je pocit tepla, horúčka, zimnica alebo chvenie, bolesť hrdla alebo vrede v ústach. Infekcia bude liečená skôr, ako vám bude podaný Korjuny.
- nízky objem krvi s príznakmi ako sú studené ruky a chodidlá, závrat, ťažkosti pri močení, zvýšená srdcová frekvencia alebo slabosť
- príznaky nízkej hladiny krvných proteínov, ako je slabosť, dýchavičnosť alebo zadržiavanie tekutín,
- nízky krvný tlak s príznakmi ako pocit závratu, mdloby alebo slabosť,
- problémy s pečeňou vrátane krvnej zrazeniny alebo obštrukcie v portálnej žile (krvnej cieve, ktorá prenáša krv z čriev, sleziny, pankreasu a žľáz),
- problémy s obličkami

Testy a kontroly

- Predtým, ako vám bude podaný liek Korjuny, váš lekár skontroluje ochorenia, ktoré môžu ovplyvniť prietok krvi. To bude zahŕňať testy objemu krvi, hladiny krvných proteínov, krvného tlaku, pulzovej frekvencie a funkcie obličiek.
- Počas infúzie lieku Korjuny alebo po nej sa u vás môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s infúziou. Tieto reakcie môžu byť niekedy závažné s príznakmi ako je horúčka, nízky krvný tlak, zimnica, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, bolesť svalov a kĺbov, veľmi rýchly srdcový tep a dýchavičnosť. Odporúča sa, aby vás lekár sledoval najmenej 24 hodín po prvej infúzii a najmenej 6 hodín po každej nasledujúcej infúzii.
- Váš lekár môže tiež vykonať testy na kontrolu funkcie pečene počas liečby liekom Korjuny.

Deti a dospievajúci

Korjuny sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Korjuny

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Korjuny sa neodporúča používať počas tehotenstva, dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Účinky Korjuny na vyvíjajúci sa plod nie sú známe a riziko pre novorodenca/dojča nemožno vylúčiť.

Ak by ste mohli otehotnieť, musíte počas liečby liekom Korjuny používať účinnú antikoncepciu. Ak počas liečby týmto liekom otehotníte, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Nie je známe, či katumaxomab prechádza do materského mlieka. Môže existovať riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá. Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nešoférujte ani nepoužívajte stroje, ak máte vedľajšie účinky, ako sú závraty alebo vedľajšie účinky súvisiace s infúziou počas podávania alebo po podaní.

Korjuny obsahuje polysorbát 80 a sodík

Tento liek obsahuje 21,6 mikrogramov polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke Korjuny 10 mikrogramov a 108 mikrogramov polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke Korjuny 50 mikrogramov. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Ak máte akékoľvek známe

alergie, povedzte to svojmu lekárovi.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Množstvo sodíka podaného v rámci jednej infúzie je vyššie ako množstvo, ktoré sa nachádza v lieku, v dôsledku zriedenia koncentráta roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Ďalších 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa podáva pred každým podaním lieku Korjuna a 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa podáva súbežne s každým podaním lieku Korjuna.

3. Ako používať Korjuna

Korjuna budete dostávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou nádorového ochorenia.

Pred začatím liečby a počas nej vám budú podané lieky na zmiernenie horúčky, bolesti alebo zápalu spôsobených liekom Korjuna.

Korjuna sa podáva vo forme infúzie do brušnej dutiny v trvaní najmenej 3 a maximálne 6 hodín. Dostanete 4 infúzie so zvyšujúcou dávkou: 10, 20, 50 a 150 mikrogramov. Medzi infúziami je prestávka trvajúca minimálne 2 kalendárne dni bez podania infúzie. Napríklad dostanete infúziu na 0., 3., 7. a 10. deň. Váš lekár však môže rozhodnúť o predĺžení času medzi infúziami, aby sa znížilo riziko vedľajších účinkov. Celkové obdobie liečby nesmie trvať dlhšie ako 21 dní.

Do brušnej dutiny vám umiestnia katéter na celé obdobie liečby až do dňa po poslednej infúzii.

Po prvej infúzii lieku Korjuna vás lekár bude sledovať najmenej 24 hodín s cieľom zistiť reakcie súvisiace s infúziou a najmenej 6 hodín po každej ďalšej infúzii.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto **závažných vedľajších účinkov**:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- **vedľajšie účinky súvisiace s infúziou**
Počas infúzie a po infúzii lieku Korjuna sa môžu u pacientov vyskytnúť vedľajšie účinky súvisiace s infúziou. Patria medzi ne príznaky ako horúčka, nízky krvný tlak, zimnica, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, bolesť svalov a kĺbov. Môže tiež spôsobiť rýchly srdcový tep, dýchavičnosť, kožné symptómy a únavu. Tieto príznaky sa vyskytujú najmä do 24 hodín po infúzii a môžu sa stať život ohrozujúcimi. Tieto vedľajšie účinky si vyžadujú okamžitú liečbu. Váš lekár môže zvážiť zníženie rýchlosti infúzie lieku Korjuna alebo vám môže podať ďalšiu liečbu na zmiernenie závažných príznakov.

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s týmito frekvenciami:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- syndróm zápalovej odpovede, ktorý sa nazýva syndróm uvoľnenia cytokínov – pozri časť 2, „Upozornenia a opatrenia“
- nauzea, vracanie, hnačka
- bolesť brucha
- horúčka, zimnica, únava, bolesť
- zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu v krvi (ukazovateľ zápalu)

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcia
- znížený počet červených krviniek
- zvýšený počet bielych krviniek alebo špecifických bielych krviniek nazývaných neutrofily
- nedostatok určitých bielych krviniek nazývaných lymfocyty
- syndróm systémovej zápalovej odpovede – pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“
- precitlivenosť
- znížená chuť do jedla
- dehydratácia
- nízka hladina sodíka, draslíka alebo vápnika v krvi
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zníženie hladiny bielkovín v krvi, napríklad albumínu
- úzkosť
- závrat
- zrýchlený srdcový tep
- nízky alebo vysoký krvný tlak
- sčervenanie, nával tepla
- nepríjemné pocity v bruchu, plynatosť
- pálenie záhy
- bolesť v hornej časti brucha
- čiastočné zablokovanie čreva
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi, žltej látky pochádzajúcej z rozkladu pigmentu krvi
- zápal žlčovodu
- alergický zápal kože
- vyrážka, začervenanie kože, svrbenie
- nadmerné potenie
- bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kĺbov
- krv v moči, nadmerné množstvo bielkovín v moči
- slabosť
- bolesť v hrudníku
- zápal
- opuch tkaniva spôsobený nadbytkom tekutín
- ochorenie podobné chrípke
- pocit nevoľnosti
- hromadenie tekutiny v horných a/alebo dolných končatinách
- nedostatočné zásobovanie celého tela alebo časti tela kyslíkom
- ťažkosti s dýchaním, tekutina v hrudníku
- zvýšené hladiny pečeneových enzýmov, ako je alanínaminotransferáza, aspartát aminotransferáza, alkalická fosfatáza, gama-glutamyltransferáza
- zvýšená telesná teplota
- zvýšená hladina močoviny v krvi, prokalcitonínu, amylázy, kreatínfosfatázy, produktu rozkladu zo svalového tkaniva nazývaného kreatinín
- znížená hladina pigmentu červených krviniek
- zvýšený počet krvných doštičiek
- znížený celkový obsah proteínov
- znížená hmotnosť

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- afta
- infekcia kože
- zápal tukového tkaniva pod kožou s kožnými uzlinami na lýtkach
- infekcia herpes simplex, lokalizovaná infekcia, infekcia močových ciest
- zápal pľúc
- znížený počet krvných doštičiek, znížená zrážanlivosť krvi
- nedostatok bielych krviniek, napríklad neutrofilov

- nízka hladina cukru v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- zadržiavanie tekutín
- nepokoj, depresia
- abnormálne pocity, napr. pichanie, štipanie a svrbenie
- zmyslové poruchy v rukách alebo chodidlách spôsobené poškodením nervov
- nervová porucha postihujúca mnoho nervov v rukách a/alebo nohách súčasne
- mdloba, letargia
- nekontrolovateľné trasenie, kŕče
- porucha chuti
- rozmazané videnie
- pocit zvýšeného srdcového pulzu, nepravidelný srdcový tep
- srdcová slabosť
- zablokovanie pľúcnej tepny
- respiračná tieseň, kŕče prieduškových svalov
- kašeľ, čkanie
- migrácia zápalových buniek alebo nádorových buniek v pľúcnom tkanive, zlyhanie pľúc
- bolesť v hrdle a hrtane
- rýchlejšie dýchanie, sipot
- abnormálne kŕče
- suchosť v ústach
- strata pohybu čriev
- znížené vyprázdňovanie žalúdka
- bolesť dolnej časti brucha
- stuhnutosť brucha
- nahromadenie tekutiny v brušnej dutine
- spätný tok žlče z prvej časti tenkého čreva do žalúdka
- porucha žalúdka
- znížený pohyb žalúdka a čriev
- zápal membrány, ktorá vystiela brušnú dutinu a pokrýva brušné orgány
- napínanie na vracanie
- zablokovanie tenkého čreva
- žalúdočný diskomfort
- vracanie krvi
- zápal vnútornej výstelky úst
- zápal pečene s deštrukciou buniek, zápal pečene vyvolaný liekmi
- zlyhanie pečene
- znížený tok žlče
- abnormálna funkcia pečene
- zožltnutie kože alebo očných bielok v dôsledku problémov s pečeňou
- nočné potenie
- začervenanie dlane, žihľavka a iné kožné reakcie
- bolesť kostí, bolesť chrbta
- bolesť postihujúca svaly a kosť, bolesť v rukách a nohách
- bolestivé a ťažké močenie, znížená produkcia moču
- zvýšený počet bielych krviniek v moči
- zlyhanie obličiek, bolesť obličiek
- zápal v mieste aplikácie
- bolesť v mieste katétra, presakovanie tekutiny
- pocit sýtosti po konzumácii veľmi malého množstva jedla
- pocit chladu alebo horúčavy
- reakcia v mieste vpichu
- zápal sliznice vylučujúcej hlien
- smäd

- začervenanie kože v mieste katétra
- zhoršenie celkového zdravotného stavu
- bolesť v panve
- abnormálne výsledky testov funkcie pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov transamináz
- znížená nasýtenosť kyslíkom v krvi
- zvýšená hladina konjugovaného bilirubínu, kyseliny močovej, fibrinogénu, laktátdehydrogenázy, lipázy v krvi
- znížená hladina železa, chloridu v krvi
- znížená telesná teplota
- znížený percentuálny podiel krvných buniek na objeme krvi
- urobilín v moči
- bunky v moči, vrátane bielych krviniek
- predĺžený aktivovaný tromboplastínový čas – test na kontrolu koagulácie krvi
- zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer, z čoho vyplýva, že zrážanie krvi je príliš pomalé
- problémy počas podávania: bolesť, divergencia priľahlých okrajov rany, anastomotická komplikácia (napr. krvácanie alebo presakovanie v mieste spojenie ciev alebo dutých orgánov)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Korjunny

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej striekačke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pripravený infúzny roztok sa má použiť okamžite.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Korjunny obsahuje

- Liečivo je katumaxomab.
Jedna naplnená injekčná striekačka Korjunny 10 mikrogramov obsahuje 10 mikrogramov katumaxomabu v 0,1 ml koncentrátu, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.
Jedna naplnená injekčná striekačka Korjunny 50 mikrogramov obsahuje 50 mikrogramov katumaxomabu v 0,5 ml koncentrátu, čo zodpovedá 0,1 mg/ml.
- Ďalšími zložkami sú citrát sodný (E331), monohydrát kyseliny citrónovej (E330), polysorbát 80 (E433) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Korjunny obsahuje polysorbát 80 a sodík“.

Ako vyzerá Korjunny a obsah balenia

Korjunny je číry a bezfarebný koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) v naplnených sklenených injekčných striekačkách s uzáverom.

Veľkosti balení:

- 10 mikrogramov Korjunny: 3 naplnené injekčné striekačky a 5 kanýl v škatuľke s modrým farebným kódom

- 50 mikrogramov Korjony: 4 naplnené injekčné striekačky a 5 kanýl v škatuľke s červeným farebným kódom

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Materiál a vybavenie potrebné na riedenie a podávanie lieku Korjony

- injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)
- 50 ml polypropylénové injekčné striekačky
- uzáver na 50 ml polypropylénové injekčné striekačky
- polyetylénové perfúzne hadičky s vnútorným priemerom 1 mm a dĺžkou 150 cm
- polykarbonátové infúzne ventily/spojky Y
- polyuretánové katétre potiahnuté silikónom
- precízna perfúzna pumpa

Pokyny na riedenie pred podaním

Liek Korjony musí pripraviť zdravotnícky pracovník s použitím vhodnej aseptickkej techniky.
Vonkajší povrch naplnenej injekčnej striekačky nie je sterilný.

- Objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) uvedeného v tabuľke sa extrahuje pomocou 50 ml striekačky.
- Do 50 ml injekčnej striekačky natiahnite aspoň 3 ml dodatočného vzduchového pufu.
- Naplnená injekčná striekačka (injekčné striekačky) s liekom Korjony s požadovanou silou uvedenou v tabuľke sa vizuálne skontroluje, či neobsahuje cudzie častice alebo nemá nevyhovujúce zafarbenie.
- Odstráňte viečko z ústia naplnenej injekčnej striekačky; ústie pritom držte smerom nahor.
Nesnažte sa uzáver odkrútiť ani ho neotáčajte.
- Priloženú kanylu pripojte k naplnenej injekčnej striekačke a odstráňte kryt kanyly. Pre každú injekčnú striekačku sa musí používať nová kanyla.
- Vložte kanylu naplnenej injekčnej striekačky cez otvor 50 ml injekčnej striekačky tak, aby kanyla bola ponorená v injekčnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (obrázok).
Nepodávajte liek Korjony v naplnenej injekčnej striekačke priamo pacientovi.
- Celý obsah naplnenej injekčnej striekačky vstreknite do injekčného roztoku chloridu sodného

s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).

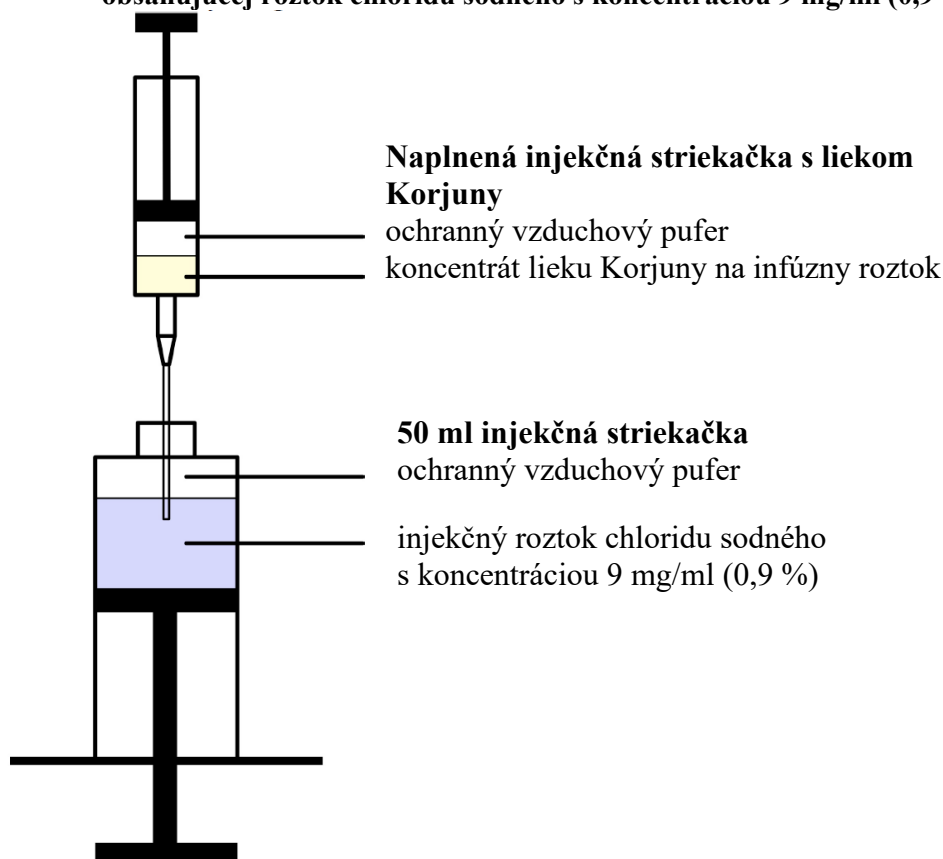
Piest **sa nesmie** vytiahnuť späť na prepláchnutie naplnenej injekčnej striekačky, aby nedošlo ku kontaminácii a aby sa zabezpečilo dodanie správneho objemu.

- Podľa tabuľky zopakujte predchádzajúce kroky, aby sa do 50 ml injekčnej striekačky vstrekol požadovaný počet naplnených injekčných striekačiek.
- 50 ml striekačka uzavrite viečkom a jemne ju pretrepte, aby sa roztok premiešal.
- Po odstránení uzáveru odstráňte všetky prípadné vzduchové bubliny z 50 ml injekčnej striekačky.
- Na 50 ml injekčnú striekačku sa musí pripevniť červená odstrániteľná nálepka, ktorá sa dodáva vo vnútri veka škatuľky, s textom „Zriedený liek Korjuna. Len na intraperitoneálne použitie.“ Ide o preventívne opatrenie na zabezpečenie toho, aby sa liek Korjuna podával len intraperitoneálnou infúziou.
- 50 ml injekčnú striekačku vložte do infúznej pumpy.

Tabuľka Počet naplnených injekčných striekačiek a objemy potrebné na prípravu roztoku lieku Korjuna na intraperitoneálnu infúziu

Infúzia/dávka	Počet naplnených injekčných striekačiek s 10 mikrogramami lieku	Počet naplnených injekčných striekačiek s 50 mikrogramami lieku	Celkový objem koncentráту lieku Korjuna na infúzny roztok	Injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)	Konečný objem na podanie
1. infúzia / 10 mikrogramov	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Druhá infúzia/ 20 mikrogramov	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Tretia infúzia/ 50 mikrogramov	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Štvrtá infúzia/ 150 mikrogramov	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Obrázok Prenos lieku Korjuny z naplnenej injekčnej striekačky do 50 ml injekčnej striekačky obsahujúcej roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)



Pripravený infúzny roztok je fyzikálne a chemicky stabilný 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávaní po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a zvyčajne to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutoční na mieste s kontrolovanými a validovanými aseptickými podmienkami.

Spôsob podávania

Katéter pre intraperitoneálne podanie musí s pomocou ultrazvukového navádzania umiestniť lekár, ktorý má skúsenosti s aplikáciou postupov intraperitoneálneho podávania. Katéter sa používa na odčerpávanie ascitu a na infúziu zriedeného infúzneho roztoku lieku Korjuna a injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Odporúča sa ponechať katéter v abdominálnej dutine po celé obdobie liečby. Na základe posúdenia ošetrojúceho lekára sa môže odstrániť deň po poslednej infúzii.

Pred každým podaním lieku Korjuna sa musí tekutina ascitu odčerpať do takej miery, aby sa zastavil spontánny prietok alebo zmiernili symptómy (pozri časť 4.4). Následne sa musí pred každým podaním lieku Korjuna infúzne podať 500 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do brušnej dutiny, aby sa podporila distribúcia protilátky.

Zriedený infúzny roztok lieku Korjuna sa podáva intraperitoneálne počas najmenej trojhodinovej infúzie pomocou systému púmp zabezpečujúcich konštantnú infúziu, a to takto:

- Pripojený perfúzny systém infúzných hadičiek precíznej pumpy sa naplní zriedeným infúznym roztokom lieku Korjuna.
- Perfúzne hadičky sa pripoja k spojke Y.
- Súbežne s každou aplikáciou lieku Korjuna podávajúte infúzne 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) cez infúzny ventil / spojku Y do perfúzneho vedenia katétra.

- Rýchlosť pumpy prispôsobte objemu, ktorý sa má podať, a naplánovanej infúznej dobe minimálne 3 hodiny.
- Keď je 50 ml striekačka obsahujúca zriedený infúzny roztok lieku Korjuni prázdna, nahraďte ju 50 ml injekčnou striekačkou obsahujúcou 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na vymytie mŕtveho objemu v perfúznom vedení (približne 2 ml) za nezmenených podmienok. Zvyšný injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa môže zlikvidovať.
- Katéter musí zostať zatvorený až do ďalšej infúzie.
- Deň po poslednej infúzii odstráňte drenážou všetku tekutinu ascitu až do zastavenia spontánneho prietoku. Následne sa môže katéter odstrániť.

Likvidácia

Žiadne osobitné požiadavky.