

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Korjuni 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
Korjuni 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Korjuni 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov katumaksomaba* v 0,1 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

* Hibridno (mišje-podganje) monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v hibridomski celični liniji hibrida podgan in miši.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 21,6 mikrograma polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Korjuni 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov katumaksomaba* v 0,5 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

* Hibridno (mišje-podganje) monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v hibridomski celični liniji hibrida podgan in miši.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 108 mikrograma polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)
Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Korjuni je indicirano za intraperitonealno zdravljenje malignega ascitesa pri odraslih s karcinomi, pozitivnimi na epitelijsko celično adhezijsko molekulo (EpCAM), ki niso primerni za nadaljnje sistemske zdravljenje raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Korjuni je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za

zdravljenje raka.

Testiranje EpCAM

Izražanje EpCAM v kliničnih študijah je bilo določeno z uporabo validiranega imunocitokemičnega testa, uporabljenega na vzorcih malignega ascitesa, s pragom pozitivnosti ≥ 400 EpCAM-pozitivnih celic na 10^6 analiziranih celic ascitesa.

Če ni na voljo in vitro diagnostičnega pripomočka s CE oznako, ki ustreza redvidenemu namenu uporabe, je treba alternativne teste, ki se uporabljajo v klinični praksi, validirati in dokazati, da imajo ustrezne analitske značilnosti delovanja za to predvideno uporabo.

Odmerjanje

Pred intraperitonealno infuzijo se priporoča dajanje zdravil za profilaktično zdravljenje simptomov sproščanja citokinov, vključno z analgetičnimi, antipiretičnimi in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Neželene učinke zdravljenja s katumaksomabom je treba zdraviti, kot je medicinsko indicirano in v skladu s trenutnim standardnim zdravljenjem.

Shema odmerjanja zdravila Korjuni vključuje štiri intraperitonealne infuzije, navedene v preglednici 1.

Preglednica 1 Shema odmerjanja zdravila Korjuni

Številka infuzije	Odmerek	Dan
1	10 mikrogramov	0
2	20 mikrogramov	3
3	50 mikrogramov	7
4	150 mikrogramov	10

Po prejemu prve infuzije zdravila Korjuni morajo bolniki vsaj 24 ur ostati pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Po prejemu preostalih odmerkov zdravila Korjuni so po presoji lečečega zdravnika bolniki lahko hospitalizirani vsaj šest ur ali več, da se zagotovi njihova varnost.

Po presoji lečečega zdravnika se lahko interval med dnevi infundiranja podaljša, če je to potrebno za zmanjšanje tveganja za neželene učinke. Skupno obdobje zdravljenja ne sme biti daljše od 21 dni.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Bolnikov s hudo okvaro jeter in/ali z več kot 70 % metastaz v jetrih in/ali trombozo/obstrukcijo portalne vene niso proučevali. Zdravljenje teh bolnikov z zdravilom Korjuni pride v poštev šele po temeljiti oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Študij pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic niso izvedli. Zdravljenje teh bolnikov z zdravilom Korjuni pride v poštev šele po temeljiti oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Korjuni pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Korjuni se sme dajati samo v obliki intraperitonealne infuzije.

Zdravilo Korjunny se ne sme dajati v obliki intraperitonealnega bolusa ali na kakršen koli drug način. Za informacije o perfuzijskem sistemu, ki ga je treba uporabiti, glejte poglavje 6.5.

Zdravilo Korjunny je treba dajati v obliki intraperitonealne infuzije s konstantno hitrostjo in trajanjem infundiranja vsaj 3 ure. V kliničnih študijah so proučevali trajanje infundiranja 3 ure in 6 ur. Pri prvem od štirih odmerkov se lahko glede na bolnikovo zdravstveno stanje predvidi infundiranje v trajanju 6 ur.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred dajanjem zdravila

Pred uporabo zdravila Korjunny se koncentrat za raztopino za infundiranje razredči z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Razredčena raztopina zdravila KORJUNY za infundiranje se daje intraperitonealno v obliki infuzije s konstantno hitrostjo z uporabo ustreznega sistema s črpalko.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Preobčutljivost na beljakovine glodavcev (podgane in/ali miši).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Korjunny se ne sme dajati v obliki bolusa ali na kakršen koli drug način, razen intraperitonealno.

Simptomi, povezani s sproščanjem citokinov (CRS)

Ker se sproščanje vnetnih in citotoksičnih citokinov sproži z vezavo katumaksomaba na imunske in tumorske celice, so med dajanjem zdravila in po njem poročali o kliničnih simptomih, povezanih s sproščanjem citokinov, vključno z dogodki, kot so povišana telesna temperatura, hipotenzija, simptomi v prebavilih, glavobol, mialgija, artralgija, tahikardija, mrzlica, respiratorni simptomi, kožni simptomi in utrujenost.

Kljub premedikaciji (glejte poglavji 4.2 in 5.1) se lahko pri bolnikih pojavi CRS, kot je opisano zgoraj, z intenzivnostjo do 4. stopnje (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč, če se kadar koli pojavijo znaki ali simptomi CRS. CRS je treba obravnavati, kot je medicinsko indicirano in v skladu s trenutnim standardnim zdravljenjem.

Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS)

Med zdravljenjem s katumaksomabom in po njem so poročali o posamičnih pojavih SIRS (s sočasno povišano telesno temperaturo, povišanim srčnim utripom in hitrostjo dihanja ter nenormalnim številom levkocitov). Bolnikom je treba svetovati, da poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč, če se kadar koli pojavijo znaki ali simptomi SIRS. SIRS je treba obravnavati, kot je medicinsko indicirano in v skladu s trenutnim standardnim zdravljenjem.

Akutne okužbe

V prisotnosti dejavnikov, ki vplivajo na imunski sistem, zlasti akutnih okužb, uporaba katumaksomaba ni priporočljiva. Bolnike je treba pred dajanjem zdravila Korjunny in po njem spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti.

Stanja, ki vplivajo na hemodinamični status bolnikov

Ustrezna medicinska obravnava ascitesa z drenažo je predpogoj za zdravljenje z zdravilom Korjunny, da se zagotovi stabilno delovanje obtočil in ledvic. To mora vključevati vsaj drenažo ascitesa do

ustavitve spontanega toka ali lajšanja simptomov.

Pred vsako infuzijo zdravila Korjuna je treba oceniti volumen krvi, beljakovine v krvi, krvni tlak, srčni utrip in delovanje ledvic. Pred vsakim infundiranjem zdravila Korjuna je treba odpraviti stanja, kot so hipovolemija, hipoproteinemija, hipotenzija, dekompenzacija obtočil in akutna okvara ledvic.

Delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. V kliničnih študijah so po infuzijah katumaksomaba opazili prehodna zvišanja jetrnih parametrov, ki so se nato pri večini bolnikov izboljšala kmalu po zaključku zadnje infuzije katumaksomaba. V redkih primerih se lahko pojavi poškodba jeter zaradi katumaksomaba (DILI) ali hepatitis, kar lahko privede do odpovedi jeter, vključno s smrtnim izidom. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Korjuna, je treba skrbno spremljati znake klinično pomembnih zvišanih jetrnih parametrov.

Bolnikov s hudo okvaro jeter in/ali z več kot 70 % volumna jeter, prizadetega zaradi metastatske bolezni, in/ali s trombozo/obstrukcijo portalnih ven, niso proučevali. Zdravljenje teh bolnikov s katumaksomabom pride v poštev šele po temeljiti oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Katumaksomab se ne izloča preko ledvične poti. Bolnikov z zmerno do hudo okvaro ledvic niso proučevali. Pred zdravljenjem teh bolnikov z zdravilom Korjuna je treba izčrpno analizirati razmerje med možnimi koristmi in tveganji (glejte poglavje 5.2).

Bolečine v trebuhu

Bolečina v trebuhu je neželeni učinek, o katerem so pogosto poročali. Ta prehodni učinek je delno posledica intraperitonealnega načina uporabe.

Spremljanje

Priporoča se ustrezno spremljanje bolnika po koncu infuzije zdravila Korjuna s skrbnim zdravniškim nadzorom vsaj 24 ur po prvi infuziji zdravila Korjuna in vsaj 6 ur po naslednjih infuzijah.

Stanje zmogljivosti in indeks telesne mase (ITM)

V ključni študiji IP-REM-AC-01 bolnikov z oceno učinkovitosti po Karnofskyju < 60 in ITM < 17 ali $> 40 \text{ kg/m}^2$ niso proučevali. O zdravljenju teh bolnikov z zdravilom Korjuna odloča lečeči zdravnik.

Kartica za bolnika

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti glede tveganja zdravljenja z zdravilom Korjuna. Bolniku je treba zagotoviti kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima stalno pri sebi. Na kartici za bolnika so opisani pogosti znaki in simptomi CRS in SIRS ter navedena navodila, kdaj naj bolnik poišče zdravniško pomoč.

Pomožna snov

To zdravilo v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Korjuna 10 mikrogramov vsebuje 21,6 mikrograma polisorbata 80 in v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Korjuna 50 mikrogramov 108 mikrogramov polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Ker se koncentrat razredči z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je količina danega natrija z infuzijo, večja od količine v zdravilu. Pred vsakim dajanjem zdravila Korjuna

se dodatno injicira 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, z vsakim dajanjem zdravila Korjuna pa se injicira 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Glejte poglavje 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Korjuna ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi katumaksomaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih glede reproduktivne toksičnosti niso zadostne (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Korjuna se ne priporoča v nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se katumaksomab/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Korjuna, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatki o učinku katumaksomaba na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Korjuna ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom, pri katerih se pojavijo simptomi, povezani z infuzijo, je treba naročiti, da dokler simptomi ne izzvenijo, ne smejo voziti avtomobilov ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili pireksija (62 %), bolečine v trebuhu (42 %), navzea (41 %) in bruhanje (38 %). Najresnejši neželeni učinki sta sindrom sistemskega vnetnega odziva in odpoved jeter.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so pridobljeni iz celovite analize varnosti 11 študij, vključno s štirimi študijami pri bolnikih z malignim ascitesom in sedmimi študijami pri bolnikih z različnimi drugimi vrstami raka. To vključuje podatke iz randomiziranega, nadzorovanega obdobja glavne študije iz ključne študije IP-REM-AC-01. Od 517 bolnikov, vključenih v analizo, je 293 bolnikov intraperitonealno prejelo katumaksomab v obliki 6-urne infuzije, 224 bolnikov pa je intraperitonealno prejelo katumaksomab v obliki 3-urne infuzije.

V preglednici 2 so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. Skupine pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči

resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s katumaksomabom

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
	občasni	kandida v ustih, okužba kože, indurirani eritem*, herpes simpleks*, lokalizirana okužba*, pljučnica*, okužba sečil*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkocitoza, limfopenija
	občasni	koagulopatija*, levkopenija*, nevtropenija*, trombocitopenija*, trombocitemija
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	sindrom sproščanja citokinov**
	pogosti	sindrom sistemskega vnetnega odziva, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit, dehidracija, hipokaliemija, hiponatriemija, hipoalbuminemija, hiperglikemija*, hipokalcemija*, hipoproteinemija*
	občasni	zastajanje tekočine*, hipoglikemija, polidipsija, hipomagneziemija*
Psihiatrične motnje	pogosti	tesnoba*
	občasni	agitacija, depresija*
Bolezni živčevja	pogosti	omotica
	občasni	sinkopa, tremor, parestezija, konvulzije*, letargija, periferna senzorična nevropatija*, polinevropatija*, disgevizija*
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertoglavica*
Srčne bolezni	pogosti	tahikardija
	občasni	sinusna tahikardija, palpitacije*, aritmija*, srčno popuščanje*
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, hipotenzija, rdečica, vročinski oblivi*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja*, hipoksija, plevralni izliv*
	občasni	pljučna embolija, sindrom akutne dihalne stiske*, bronhospazem*, kašelj*, kolcanje*, pljučna infiltracija*, bolečina v grlu in žrelu, dihalna stiska*, dihalna odpoved*, tahipneja*, piskajoče dihanje*
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, driska
	pogosti	nelagodje v trebuhu, napihnjenost trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha, gastroezofagealna refluksna bolezen, subileus, flatulenca*
	občasni	krči v trebuhu, suha usta, paralitični ileus, oslabiljeno praznjenje želodca, rigidnost trebuha*, ascites*, duodenogastrični refluks*, želodčne motnje*, gastrointestinalna hipomotiliteta*, zgaga*, peritonitis*, siljenje na bruhanje*, obstrukcija tankega črevesa*,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		nelagodje v trebuhu*, bolečine v spodnjem delu trebuha, hematemeza*, stomatitis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija, holangitis*
	občasni	citolitični hepatitis***, odpoved jeter****, holestaza*, nenormalno delovanje jeter*, toksični hepatitis*, zlatenica*
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alergijski dermatitis, izpuščaj, eritem, hiperhidroza, pruritis
	občasni	nočno potenje, urtikarija, eritem dlani*, srbeč izpuščaj*, kožna reakcija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečine v hrbtu, mialgija, artralgijs*
	občasni	bolečine v kosteh, bolečine v bokih*, mišično-skeletna bolečina*, bolečina v udu*
Bolezni sečil	pogosti	hematurija, proteinurija*
	občasni	disurija*, levkociturija, oligurija*, odpoved ledvic*, akutna odpoved ledvic*, bolečine v ledvicah*
Motnje reprodukcijskega sistema in dojk	občasni	bolečine v medenici
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija, mrzlica, utrujenost, bolečine
	pogosti	astenija*, vnetje, edem, bolečine v prsnem košu, gripi podobna bolezen*, slabo počutje*, periferni edem*
	občasni	vnetje na mestu aplikacije, bolečina na mestu katetrizacije, hitra sitost*, ektravazacija, občutek mraza*, občutek vročine*, reakcija na mestu injiciranja*, vnetje sluznice*, žeja, eritem na mestu katetrizacije*, poslabšano splošno telesno zdravje *
Preiskave	zelo pogosti	zvišane vrednosti C-reaktivnega proteina
	pogosti	zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišana telesna temperatura, zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze, znižane vrednosti hemoglobina, zvečano število nevtrofilcev, znižane vrednosti beljakovin, izgubljanje telesne mase, zvečano število belih krvnih celic, zvišane vrednosti kreatinina v krvi*, znižane vrednosti kalija v krvi*, zvišane vrednosti jetrnih encimov*, zvišane vrednosti prokalcitonina*, zvišane vrednosti sečnine v krvi, zvišane vrednosti amilaze v krvi*, zvišane vrednosti kreatinin-fosfokinaze v krvi*, zvečano število trombocitov*
	občasni	zvišane vrednosti konjugiranega bilirubina, znižanje telesne temperature, znižana nasičenost s kisikom, zvišane vrednosti transaminaz, zvišane vrednosti fibrinogena v krvi*, znižane vrednosti železa v krvi*, zvišane vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi*, zvišan krvni tlak*, celice v urinu*, zvišani jetrni encimi*, znižane vrednosti hematokrita, zvišane vrednosti lipaze*, nenormalni testi delovanja jeter*, zmanjšano število rdečih krvnih celic*, prisotnost urobilina v urinu, pozitiven test

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		na bele krvne celice v urinu*, podaljšan aktivirani tromboplastinski čas*, znižane vrednosti kloridov v krvi*, znižane vrednosti natrija v krvi*, zvišane vrednosti sečne kisline v krvi, zvišano internacionalno normalizirano razmerje*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	anastomozni zaplet *, bolečina po posegu*, dehiscenca rane*

* Izrazi za neželene učinke, označeni z zvezdico, so vključeni zaradi vključitve n = 7 študij pri indikacijah, ki niso maligni ascites (npr. pri preiskovancih z rakom, ki so imeli kurativni kirurški poseg in so jim med posegom dali katumaksomab)

** O n = 7 dogodkih sindroma sproščanja citokinov (CRS) so posebej poročali kot dogodku pri šestih od 517 preiskovancih v 11 študijah, vključenih v analizo (kategorija pogostnosti „pogosti“). Vendar pogostnost CRS, prikazana v zgornji preglednici, temelji na retrospektivni analizi CRS, ki temelji na algoritmu in se je uporabljala v ključni študiji IP-REM-AC-01, pri kateri je algoritem upošteval diagnozo CRS in kombinacijo simptomov, kot so povišana telesna temperatura, hipotenzija, simptomi bolezni prebavil, glavobol, mialgija, artralgiya, tahikardija, mrzlica, respiratorni simptomi, kožni simptomi in utrujenost.

*** O n = 3 dogodkih citolitičnega hepatitisa so poročali pri treh preiskovancih, vendar sta bila dva dogodka blage intenzivnosti, eden pa zmerne intenzivnosti, vsi trije dogodki pa niso bili ocenjeni kot resni.

**** O n = 5 dogodkih odpovedi jeter poročali pri treh preiskovancih; vsi dogodki so bili zmerne intenzivnosti in niso bili ocenjeni kot resni. Večina teh dogodkov je vključevala zvišanje jetrnih/hepatobilarnih laboratorijskih vrednosti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS) je ugotovljen na podlagi pojava prepoznavnih simptomov CRS (povišana telesna temperatura, hipotenzija, gastrointestinalni simptomi, glavobol, mialgija, artralgiya, tahikardija, mrzlica, respiratorni simptomi, kožni simptomi in utrujenost) v tesni časovni povezavi (povišana telesna temperatura in vsaj dva dodatna neželena učinka v štiridnevem časovnem oknu). V času izvedbe ključne študije se je pri 72 % bolnikov, izpostavljenih katumaksomabu (ISS2), med infuzijo katumaksomaba ali v enem dnevu po njej pojavil vsaj en neželeni dogodek, ki se je štel kot prepoznavni simptom CRS. Ker je bila analiza zelo nespecifična, so bili podatki iz ključne študije ponovno analizirani v skladu z algoritmom, ki temelji na sedanjih opredelitvah in smernicah CRS. Na podlagi te ponovne analize je v glavnem obdobju študije ali obdobju prehoda v ključni klinični študiji II./III. faze prišlo do CRS pri 23 % bolnikov, zdravljenih s katumaksomabom. V večini primerov je bil CRS 1. ali 2. stopnje po CTCAE. Od 41 domnevnih primerov CRS so bili trije iz 1. stopnje, 27 2. stopnje, 10 3. stopnje in eden 4. stopnje. Simptomi sproščanja citokinov se lahko izboljšajo ali preprečijo s premedikacijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS)

O SIRS (s sočasno zvišano telesno temperaturo, povečanim srčnim utripom in hitrostjo dihanja ter nenormalnim številom levkocitov) so poročali pri dveh bolnikih od 203 bolnikov, ki so bili izpostavljeni katumaksomabu v ključni študiji (157 v obdobju glavne študije, 46 po prehodu s kontrole na katumaksomab). Pri obeh bolnikih je bil SIRS 4. stopnje, potrebna je bila hospitalizacija oziroma podaljšanje hospitalizacije in je privedel do prekinitve zdravljenja.

Bolečine v trebuhu

V glavnem obdobju študije v ključni študiji so pri 38,9 % bolnikov poročali o bolečinah v trebuhu kot o neželenem učinku, ki je pri 8,9 % bolnikov dosegel 3. ali višjo stopnjo, vendar je ob simptomatskem zdravljenju izginil.

Laboratorijske jetrne vrednosti

Po dajanju katumaksomaba so pogosto opazili prehodna zvišane vrednosti jetrnih encimov (alanin-transaminaze [ALT], aspartat-transaminaze [AST], alkalne fosfataze [ALP], gama-glutamil-transferaze [GGT]) in skupnega bilirubina. Na splošno spremembe laboratorijskih parametrov niso

bile klinično pomembne in so se po koncu zdravljenja večinoma vrstile na izhodiščno vrednost. V ključni klinični študiji II/III. faze je pri 12 bolnikih (5,6 %), zdravljenih s katmaksomabom, prišlo do zvišanja vrednosti ALT $> 3 \times$ zgornja meja normalne vrednosti (ZMN) v povezavi z bilirubinom $> 2 \times$ ZMN. Pri dveh od 12 bolnikov so se vrednosti po koncu infundiranja še naprej povečevale, pri 10 od 12 bolnikov pa so bile zvišane vrednosti reverzibilne in so pokazale trend izboljšanja kmalu po zadnji infuziji katmaksomaba. Le v primeru klinično pomembnega ali dolgotrajnega zvišanja je treba razmisliti o nadaljnji diagnostiki ali zdravljenju.

Trajanje infuzije

Podatki o 3-urnem trajanju infuzije katmaksomaba so na voljo iz študij pri malignem ascitesu in študij pri drugih onkoloških indikacijah, predvsem raku jajčnikov in raku želodca. Varnostni profil katmaksomaba s 3-urnim infundiranjem v primerjavi s 6-urnim infundiranjem je glede narave, pogostosti in resnosti neželenih učinkov na splošno primerljiv. Večja pogostost nekaterih neželenih učinkov je bila opažena pri 3-urnem dajanju, vključno z mrzlico in hipotenzijo (1. ali 2. stopnje), drisko (vse stopnje), utrujenostjo (1. ali 2. stopnje), anemijo (vse stopnje) in pleuralnim izlivom (1. ali 2. stopnje).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V študijah s povečevanjem odmerka, ki so trajale do enega cikla zdravljenja s katmaksomabom v odmerku 10–20–50–200–200 mikrogramov, so proučevali večje načrtovane odmerke katmaksomaba. Na splošno so bili učinki, opaženi pri odmerkih, večjih od predlaganega odmerka, v skladu z znanimi neželenimi učinki, povezanimi z dajanjem katmaksomaba in njegovim mehanizmom delovanja. Laboratorijske vrednosti, zlasti spremembe jetrnih parametrov, so pokazale prehodna povečanja, ki so bila odvisna od odmerka in so kazala nagnjenost h kopičenju.

Zdravljenje

Za katmaksomab ni na voljo antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje po presoji zdravnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX03

Mehanizem delovanja

Katmaksomab je trifunkcionalno monoklonsko protitelo hibrida podgan in miši, ki je specifično usmerjeno proti epitelijski celični adhezijski molekuli (EpCAM) in antigenu CD3. Antigen EpCAM je izražen pri večini rakavih obolenj, zlasti karcinomih. CD3 je izražen v zrelih celicah T kot sestavni del receptorja celic T. Tretje funkcionalno vezavno mesto v Fc-regiji katmaksomabu omogoča interakcijo z akcesornimi imunskimi celicami prek receptorjev Fc-gama. Zaradi vezavnih lastnosti katmaksomaba tumorske celice, celice T in akcesorne imunske celice pridejo v neposredno bližino. S tem se sproži usklajena imunska reakcija proti tumorskim celicam,

ki vključuje različne mehanizme delovanja, kot so aktivacija celic T, od celic T povzročeno uničenje prek grancimskega/perforinskega sistema, od protiteles odvisna celična citotoksičnost (ADCC), od komplementa odvisna citotoksičnost (CDC) in fagocitoza. Posledica tega je uničenje tumorskih celic v peritonealni votlini, s čimer se odpravi glavni vzrok malignega ascitesa.

Farmakodinamični učinki

Protitumorsko delovanje katumaksomaba so dokazali *in vitro* ter *in vivo*. Pri ciljnih celicah z nizkim in visokim izražanjem antigena EpCAM so neodvisno od tipa primarnega tumorja *in vitro* opazili učinkovito, s katumaksomabom posredovano uničenje tumorskih celic. Protitumorsko delovanje katumaksomaba *in vivo* so potrdili z imunsko oslavljenim mišjim modelom karcinoma jajčnikov, pri katerem se je razvoj tumorja zaradi intraperitonealnega zdravljenja s katumaksomabom in mononuklearnimi celicami človeške periferne krvi upočasnil.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost katumaksomaba so ocenili v eni klinični študiji II./III. faze. Bolniki nekavkaškega izvora niso bili vključeni v to klinično študijo.

IP-REM-AC-01

Ključna, randomizirana, odprta klinična študija II./III. faze z dvema skupinama pri 258 bolnikih s simptomatičnim malignim ascitesom zaradi karcinomov, pozitivnih na EpCAM, od katerih jih je bilo 170 randomiziranih na zdravljenje s katumaksomabom. Prisotnost celic, pozitivnih na EpCAM, v ascitesni tekočini so določili z imunohistokemijskim testom (IHC). Bolniki so bili primerni za vključitev v študijo, če je ascitesna tekočina vsebovala ≥ 400 celic, pozitivnih na EpCAM/ 10^6 analiziranih celic ascitesa. V tej študiji so primerjali paracentezo in katumaksomab v primerjavi s samo paracentezo (kontrola).

Katumaksomab so uporabili pri bolnikih, pri katerih standardno zdravljenje ni bilo na voljo ali ni bilo več izvedljivo in pri katerih je bila zmogljivost po Karnofskyju vsaj 60. Katumaksomab so dajali v obliki štirih intraperitonealnih infuzij z naraščajočimi odmerki 10 mikrogramov, 20 mikrogramov, 50 mikrogramov in 150 mikrogramov na 0., 3., 7. oziroma 10. dan. V dneh infundiranja (0., 3., 7. in 10. dan) so bolniki ostali hospitalizirani vsaj 24 ur (glejte poglavje 4.2).

Med randomiziranimi bolniki ($n = 258$) je bilo 79 % žensk (100 % v stratumu raka jajčnikov, 59 % v stratumu raka, ki ni rak jajčnikov). Povprečna starost je bila 58,5 leta v stratumu raka jajčnikov in 58,8 leta v stratumu raka, ki ni rak jajčnikov. Belci so skupaj predstavljali 99 % bolnikov. Najpogostejša vrsta raka v stratumu, ki ni rak jajčnikov, je bil rak želodca (51 %), ki mu je sledil rak dojke (10 %); druge vrste raka (debelo črevo, trebušna slinavka, pljuča, endometrijski, drugo) so bile posamično prisotne pri < 10 % bolnikov v stratumu, ki ni rak jajčnikov.

V tej študiji je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti čas preživetja brez punkcije v randomiziranem, nadzorovanem glavnem obdobju študije, ki je bil sestavljen opazovani dogodek, opredeljen kot čas do prve potrebe po terapevtski punkciji ascitesa ali smrti, kar koli od tega se je zgodilo prej. Rezultati preživetja brez punkcije so prikazani v preglednici 3. Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez punkcije so prikazane na sliki 1.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti (preživetje brez punkcije) v študiji IP-REM-AC-01

	Rak jajčnikov		Rak, ki ni rak jajčnikov	
	katumaksomab	kontrola	katumaksomab	kontrola
Bolniki, n	85	44	85	44
Bolniki z dogodkom, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dnevi], mediana	48	11	30	14
95-% IZ	37; 59	9; 20	20; 45	8; 17

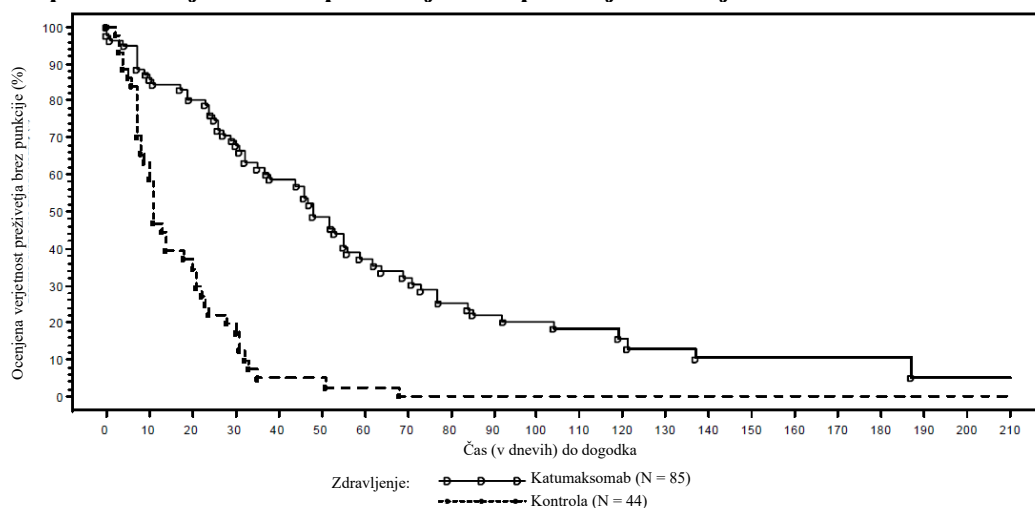
	Rak jajčnikov		Rak, ki ni rak jajčnikov	
	katumaksomab	kontrola	katumaksomab	kontrola
Vrednost p (test log-rank)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95-% IZ)	Ni izračunano		Ni izračunano	

Bolniki, ki so študijo zaključili ob načrtovanem koncu študije brez terapevtske punkcije, so bili okrnjeni na datum načrtovanega konca študije. Bolniki, ki so prekinili študijo po randomizaciji, vendar pred opazovanim dogodkom punkcije ali smrti, so bili okrnjeni na dan prezgodnje prekinitve zdravljenja.

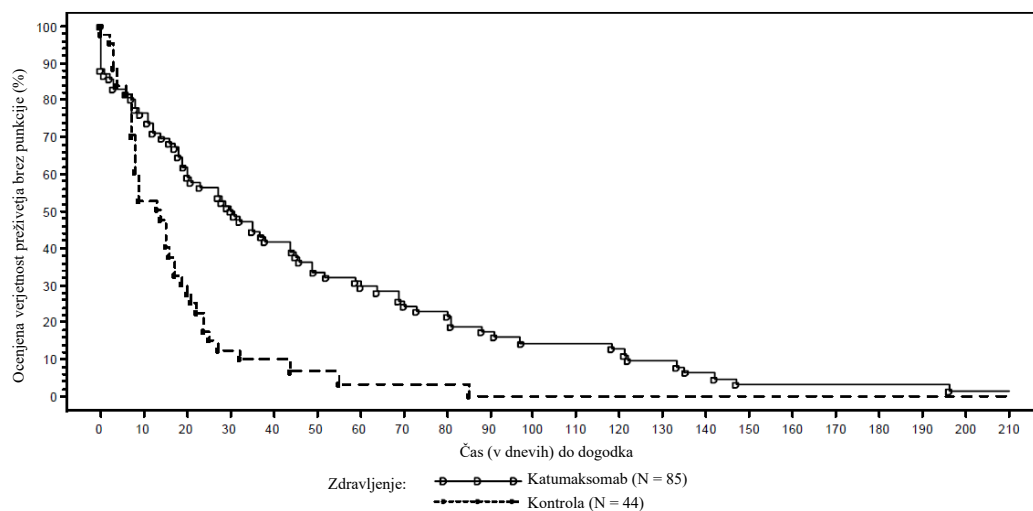
HR: razmerje tveganja, PuFS: preživetje brez punkcije

Slika 1 Kaplan-Meierjeve ocene preživetja brez punkcije v študiji IP-REM-AC-01

Rak
jajčniko
v



Rak, ki
ni rak
jajčniko
v



V primerjavi s samo paracentezo (kontrola) je zdravljenje s paracentezo in katumaksomabom pri bolnikih z malignim ascitesom zaradi karcinomov, pozitivnih na EpCAM, podaljšalo preživetje brez punkcije za 11 do 48 dni pri bolnicah z rakom jajčnikov in za 14 do 30 dni pri bolnicah z rakom, ki ni rak jajčnikov.

Po zaključku glavnega obdobja študije so bolnike do konca njihove življenjske dobe dodatno opazovali, da bi ocenili celokupno preživetje. Bolniki, ki so prejeli paracentezo (kontrola), so lahko po zaključku glavnega obdobja študije prešli v skupino s paracentezo in katumaksomabom, vendar so bili ti bolniki kljub prehodu obravnavani kot kontrolni bolniki. Pri bolnikih, ki so prejeli paracentezo in katumaksomab, se celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli paracentezo, ni poslabšalo (preglednica 4).

Preglednica 4 Celokupno preživetje v študiji IP-REM-AC-01

	Paracenteza + katumaksomab (N = 170)	Paracenteza (kontrola)¹ (N = 88)
Razmerje tveganja (HR)	0,798	
95-% IZ za HR	[0,606; 1,051]	
Stopnja preživetja 6 mesecev	27,5 %	17,1 %
Stopnja preživetja 1 leto	11,4 %	2,6 %
Mediana celokupnega preživetja (dnevi)	72	71

¹ Bolniki, ki so opravili prehod, so se šteli kot kontrolni bolniki, čeprav so prešli na zdravljenje s paracentezo in katumaksomabom; takih je bilo 45 od 88 (51 %) bolnikov v kontrolni skupini.

Imunogenost

Indukcija protiteles proti katumaksomabu je intrinzični učinek glodavskih monoklonskih protiteles. Podatki o katumaksomabu, pridobljeni iz ključne študije, kažejo, da je bilo < 10 % bolnikov pred 4. infundiranjem pozitivnih na protitelesa proti katumaksomabu.

Protitelesa proti katumaksomabu so bila pri 95 % bolnikov prisotna en mesec po zadnji infuziji katumaksomaba.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Korjuna za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju malignega ascitesa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko katumaksomaba med štirimi intraperitonealnimi infuzijami 10, 20, 50 in 150 mikrogramov katumaksomaba v obliki 6-urnih infuzij ter po njih so raziskali v posebni študiji pri 13 bolnikih s simptomatskim malignim ascitesom zaradi karcinomov, pozitivnih na EpCAM.

Katumaksomab je bilo mogoče zaznati v ascitesni tekočini in plazmi. Koncentracije so se povečevale s številom infuzij in odmerki, ki so bili uporabljeni pri večini bolnikov. Ravni v plazmi so se običajno zniževale, potem ko so po vsakem odmerku dosegle najvišje vrednosti.

Absorpcija

Katumaksomab se daje intraperitonealno, zato je takoj na voljo na ciljnem mestu malignih celic v peritonealni votlini.

Porazdelitev

Po intraperitonealni infuziji se katumaksomab porazdeli na mestu delovanja, v ascitesni tekočini.

Povprečna in mediana vrednost C_{max} za ascitesno tekočino je bila 7122 oziroma 3270 pg/ml.

Po intraperitonealni aplikaciji in vezavi na tarčne celice v peritonealni votlini rezidualni katumaksomab doseže sistemski obtok v nespremenjeni obliki. Geometrijska srednja vrednost C_{max} v plazmi je bila 0,5 ng/ml (razpon od 0 do 2,3), geometrijska srednja vrednost AUC v plazmi pa 1,7 dneva* ng/ml (razpon od < LLOQ (spodnja meja določljivosti) do 13,5).

Variabilnost med preiskovanci glede ravni katumaksomaba v ascitesu in plazmi je bila velika zaradi različnega volumna ascitesa in bremena malignih celic v peritonealni votlini.

Presnova in izločanje

Presnova in izločanje katumaksomaba sta podobna endogenemu IgG, tj. predvsem s proteolitičnim katabolizmom po vsem telesu; ne temeljita predvsem na izločanju skozi ledvice in jetra.

Pri sistemskem katumaksomabu, tj. rezidualnem (ki se ne veže na ciljno mesto) katumaksomabom, ki je dosegel krvni obtok iz peritonealne votline, je bila geometrijska sredina navideznega končnega razpolovnega časa v plazmi ($t_{1/2}$) 2,5 dneva (razpon od 0,7 do 17,5).

Posebne skupine bolnikov

Študije niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje katmaksomaba v živalskih modelih ni povzročilo nobenih znakov nenormalne ali z zdravilom povezane akutne toksičnosti ali znakov lokalne intolerance na mestu injiciranja/infundiranja. Vendar imajo te ugotovitve zaradi visoke specifičnosti katmaksomaba za posamezne vrste omejeno vrednost.

Študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti ter reproduktivne in razvojne toksičnosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat (E331)
citronska kislina monohidrat (E330)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Po redčenju

Pripravljena raztopina za infundiranje je fizikalno in kemično stabilna 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ter 24 ur pri temperaturi, ki ne presega 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I, silikonizirana) z batnim zamaškom (iz bromobutilne gume) in sistemom luer-lock (iz silikoniziranega polipropilena in polikarbonata) s pokrovčkom za konico (iz bromobutilne gume). Priložena je kanila.

Korjuni 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,1 ml koncentrata za raztopino in je pakirana v škatli z modro barvno kodo.

Velikost pakiranja: 3 napolnjene injekcijske brizge in 5 kanil

Korjuni 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml koncentrata za raztopino in je pakirana v škatli z rdečo barvno kodo.

Velikost pakiranja: 4 napolnjene injekcijske brizge in 5 kanil

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Napolnjena brizga je namenjena samo za enkratno uporabo.

Material in oprema, potrebni za redčenje in dajanje zdravila Korjuni:

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 50 ml polipropilenske injekcijske brizge
- pokrovček za 50 ml polipropilenske injekcijske brizge
- polietilenska perfuzijska cevka z notranjim premerom 1 mm in dolžino 150 cm
- polikarbonatni infuzijski ventili/Y-spoji
- poliuretanski katetri s silikonsko oblogo
- natančna perfuzijska črpalka

Redčenje pred dajanjem zdravila

Zdravilo Korjuni mora pripraviti zdravstveni delavec z uporabo ustrezne aseptične tehnike.

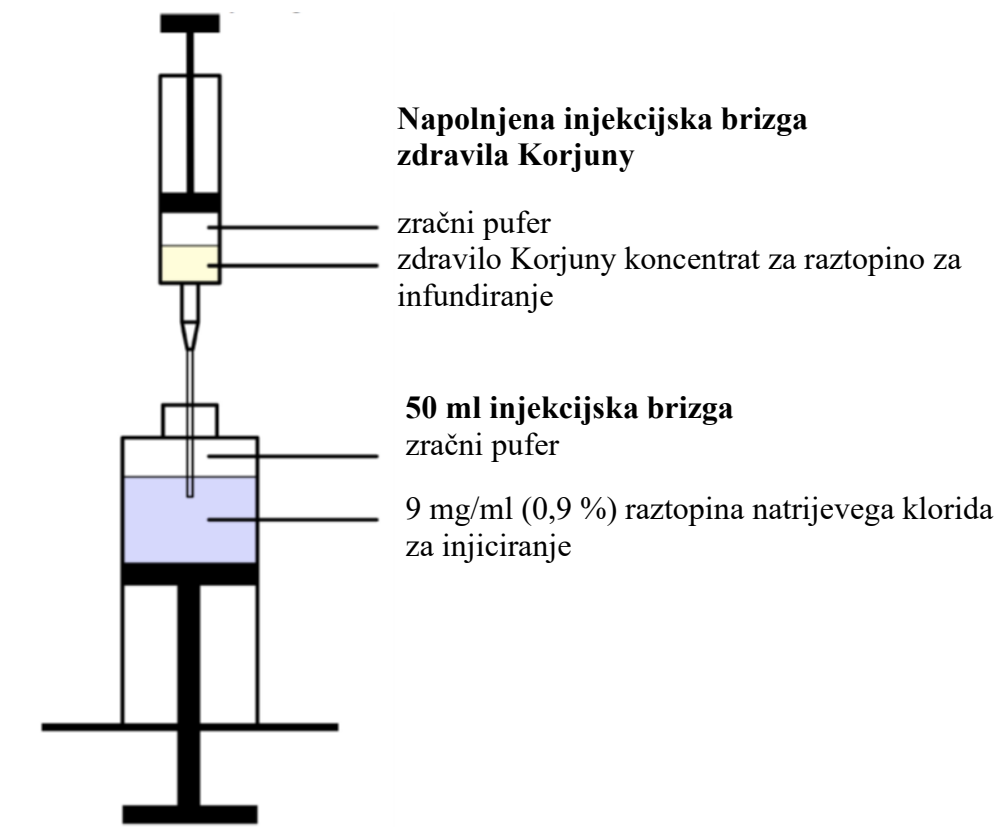
Zunanja površina napolnjene injekcijske brizge ni sterilna.

- Volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, naveden v preglednici 5, se izvleče s 50 ml injekcijsko brizgo.
- V 50 ml injekcijsko brizgo so vključeni vsaj 3 ml dodatnega zračnega pufr.
- Napolnjene injekcijske brizge z zahtevano jakostjo zdravila Korjuni, navedeno v spodnji preglednici 5, je treba vizualno pregledati glede morebitnih tujkov ali spremembe barve.
- Ko je konica napolnjene injekcijske brizge obrnjena navzgor, se pokrovček za konico nežno odstrani. Pokrovček se **ne** sme odvijati ali vrteti.
- Priložena kanila se pritrdi na napolnjeno injekcijsko brizgo, ščit kanile pa se odstrani. Za vsako injekcijsko brizgo je treba uporabiti novo kanilo.
- Kanila se vstavi skozi odprtino 50 ml injekcijske brizge, tako da se kanila potopi v 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (slika 2).
Napolnjena injekcijska brizga zdravila Korjuni se **ne sme** dati neposredno bolniku.
- Celotna vsebina napolnjene injekcijske brizge se injicira v 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Da se prepreči kontaminacija in zagotovi vbizganje pravega volumna zdravila, se bat **ne sme** potegniti nazaj.
- Na podlagi preglednice 5 je treba ponoviti prejšnje korake, tako da se v 50 ml injekcijsko brizgo injicira potrebno število napolnjenih injekcijskih brizg.
- 50 ml injekcijska brizga se zapre s pokrovčkom in nežno strese, da se raztopina premeša.
- Po odstranitvi pokrovčka se iz 50 ml injekcijske brizge odstranijo vsi zračni mehurčki.
- Na 50 ml injekcijsko brizgo je treba pritrditi rdečo odstranljivo nalepko, ki je priložena v kartonskem pokrovu in na kateri je besedilo „Razredčeno zdravilo Korjuni. Samo za intraperitonealno uporabo.“ To je previdnostni ukrep, s katerim se zagotovi, da se zdravilo Korjuni infundira samo intraperitonealno.

- 50 ml injekcijska brizga se vstavi v infuzijsko črpalko.

Preglednica 5 Število napolnjenih injekcijskih brizg in volumni, ki so potrebni za pripravo raztopine zdravila Korjunny za intraperitonealno infundiranje

Infuzija/odmerek	Število 10-mikrogramskih napolnjenih injekcijskih brizg	Število 50-mikrogramskih napolnjenih injekcijskih brizg	Skupni volumen zdravila Korjunny koncentrat za raztopino za infundiranje	9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje	Končni volumen za dajanje
Prva infuzija/10 mikrogramov	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Druga infuzija/20 mikrogramov	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Tretja infuzija/50 mikrogramov	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Četrta infuzija/150 mikrogramov	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Način uporabe

Kateter za intraperitonealno dajanje z ultrazvočnim vodenjem namesti zdravnik, ki ima izkušnje z intraperitonealnim dajanjem. Kateter se uporablja za drenažo ascitesa in dajanje razredčene raztopine zdravila Korjunny za infundiranje in 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Priporočljivo je, da kateter ostane v trebušni votlini med celotnim obdobjem zdravljenja. Na podlagi presoje lečečega zdravnika ga je mogoče odstraniti na dan po zadnji infuziji.

Pred vsakim dajanjem zdravila Korjunny je treba ascitesno tekočino drenirati do prenehanja spontanega toka ali olajšanja simptomov (glejte poglavje 4.4). Nato se pred vsakim dajanjem zdravila Korjunny injicira 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da se omogoči porazdelitev protiteles v trebušni votlini.

Razredčena raztopina zdravila Korjuna za infundiranje se aplicira intraperitonealno s časom infundiranja vsaj 3 ure z uporabo sistema stalne črpalke za infundiranje:

- Priključena oprema perfuzijskih cevk infuzijske črpalke se napolni z razredčeno raztopino zdravila Korjuna za infundiranje.
- Perfuzijska cevka se poveže z Y-spojem.
- Hkrati z vsakim dajanjem zdravila Korjuna se prek infuzijskega ventila/X-spoja v perfuzijskem vodu katetra infundira 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Hitrost črpalke se prilagodi glede na dan volumen in načrtovani čas infuzije, ki traja vsaj 3 ure.
- Ko je 50 ml injekcijska brizga, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Korjuna za infundiranje, prazna, jo je treba zamenjati s 50 ml injekcijsko brizgo, ki vsebuje 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da se pod nespremenjenimi pogoji spere mrtvi volumen v perfuzijskem vodu (približno 2 ml). Preostala 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje se lahko zavrže.
- Kateter ostane zaprt do naslednjega infundiranja.
- Dan po zadnji infuziji se opravi drenaža ascitesa, dokler se spontani tok ne preneha. Nato se lahko kateter odstrani.

Odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redna posodobljena poročila o varnosti zdravil

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrep za zmanjšanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo Korjuny, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali katumaksomab, dostop do kartice za bolnika/prejeli kartico za bolnika, ki bo bolnike seznanila s tveganjem za sindrom sproščanja citokinov (CRS) in sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS). Kartica za bolnika

vključuje tudi opozorilo za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnika, da bolnik prejema katumaksomab.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Opis ključnih znakov in simptomov sindroma sproščanja citokinov/sindroma sistemskega vnetnega odziva.
- Opis, kdaj nemudoma poiskati pomoč pri zdravstvenem delavcu ali nujni medicinski pomoči, če se pojavijo znaki in simptomi sindroma sproščanja citokinov/sistemskega vnetnega odzivnega sindroma.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Korjuny 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mikrogramov katumaksomaba v 0,1 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za
infundiranje
3 napolnjene injekcijske brizge
5 sterilnih kanil

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET
--

EU/1/24/1826/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Korjuny 10 mikrogramov sterilni koncentrat
katumaksomab
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Korjuny 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje
katumaksomab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mikrogramov katumaksomaba v 0,5 ml raztopine, kar ustreza 0,1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, polisorbit 80, voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
4 napolnjene injekcijske brizge
5 sterilnih kanil

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET
--

EU/1/24/1826/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Korjuny 50 mikrogramov sterilni koncentrat
katumaksomab
Samo za intraperitonealno uporabo po razredčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

**OPOZORILNO BESEDILO ZA ODSTRANLJIVO NALEPKO, KI SE PRITRDI NA 50 ML
INJEKCIJSKO BRIZGO, KI VSEBUJE RAZREDČENO RAZTOPINO ZDRAVILA
KORJUNY ZA INFUNDIRANJE**

(Del zunanje škatle)

Razredčeno zdravilo Korjuny.
Samo za intraperitonealno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Korjunny 10 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje **Korjunny 50 mikrogramov koncentrat za raztopino za infundiranje** katumaksomab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Korjunny in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Korjunny
3. Kako uporabljati zdravilo Korjunny
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Korjunny
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Korjunny in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Korjunny vsebuje učinkovino katumaksomab. Katumaksomab je monoklonsko protitelo, tj. vrsta beljakovine, ki se veže na prijemališče na površini rakavih celic. To prijemališče se imenuje epitelijska celična adhezijska molekula (EpCAM) in je prisotno na površini različnih vrst rakavih celic. Prisotno je tudi na rakavih celicah v ascitesni tekočini. Maligni ascites je kopičenje tekočine v trebuhu bolnikov z rakom, ki vsebuje rakave celice.

Katumaksomab aktivira celice imunskega sistema (del naravnega obrambnega mehanizma telesa) za uničenje rakavih celic.

Zdravilo Korjunny se uporablja za zdravljenje malignega ascitesa pri odraslih, kadar standardno zdravljenje raka ni več izvedljivo.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Korjunny

Ne uporabljajte zdravila Korjunny, če ste

- alergični na katumaksomab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- alergični na podganje in/ali mišje beljakovine.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Korjunny ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate:

- znake stanja, znanega kot sindrom sproščanja citokinov. To je resna imunska reakcija s simptomi, kot so povišana telesna temperatura, nizek krvni tlak, mrzlica, težave z dihanjem, utrujenost, glavobol, hiter srčni utrip in zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi. Upoštevajte

navodila na kartici za bolnika, na primer o tem, kdaj morate poiskati zdravniško pomoč. Pred vsako infuzijo zdravila Korjuni boste morda prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjšati morebitne neželene učinke sindroma sproščanja citokinov;

- znake t. i. sindroma sistemskega vnetnega odziva. Možni znaki so povišana telesna temperatura, pospešen srčni utrip, hitrejše dihanje in nenormalno število belih krvnih celic. Če imate katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom in upoštevajte navodila na kartici za bolnika;
- okužbo ali znake okužbe, kot so občutek vročine, povišana telesna temperatura, mrzlica ali drgetanje, boleče grlo ali razjede v ustih. Okužba bo zdravljena, preden boste prejeli zdravilo Korjuni;
- majhen volumen krvi s simptomi, kot so hladne dlani in stopala, vrtoglavica, težave pri uriniranju, pospešen srčni utrip ali šibkost;
- simptome nizkih ravni beljakovin v krvi, kot so šibkost, zasoplost ali zastajanje tekočine;
- nizek krvni tlak s simptomi, kot so omotica, omedlevica ali šibkost;
- težave z jetri, vključno s krvnim strdkom ali obstrukcijo v portalni veni (krvni žili, ki prenaša kri v jetra iz črevesja, vranice, trebušne slinavke in žolčnika);
- težave z ledvicami.

Preiskave in pregledi

- Preden prejmete zdravilo Korjuni, bo zdravnik preveril stanja, ki lahko vplivajo na vaš pretok krvi. To bo vključevalo preiskave volumna krvi, ravni beljakovin v krvi, krvnega tlaka, srčnega utripa in delovanja ledvic.
- Med infuzijo zdravila Korjuni ali po njej se lahko pojavijo reakcije, povezane z infuzijo. Včasih so lahko hude in jih spremljajo simptomi, kot so povišana telesna temperatura, nizek krvni tlak, mrzlica, glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v mišicah in sklepih, zelo hiter srčni utrip in zasoplost. Priporočljivo je, da vas zdravnik spremlja vsaj 24 ur po prvi infuziji in vsaj 6 ur po vsaki naslednji infuziji.
- Zdravnik lahko med zdravljenjem z zdravilom Korjuni opravi tudi preiskave za preverjanje delovanja jeter.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Korjuni ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, saj ga v tej starostni skupini niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Korjuni

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Korjuni se ne priporoča v nosečnosti, med dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Učinki zdravila Korjuni na razvijajoči se plod niso znani, tveganja za novorojenčka/dojenčka pa ni mogoče izključiti.

Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Korjuni uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če med zdravljenjem s tem zdravilom zanosite, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se katumaksomab izloča v materino mleko. Obstaja lahko tveganje za dojene novorojenčke/dojenčke. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med dajanjem zdravila ali po njem pojavijo neželeni učinki, kot so omotica ali neželeni učinki, povezani z infuzijo, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Korjunny vsebuje polisorbata 80 in natrij

To zdravilo, v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Korjunny 10 mikrogramov, vsebuje 21,6 mikrograma polisorbata 80 in v vsaki napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Korjunny 50 mikrogramov, 108 mikrogramov polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije. Če imate kakršne koli znane alergije, o tem obvestite zdravnika.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da „ne vsebuje natrija“. Ker se koncentrat razredči z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, je količina natrija, danega z eno infuzijo, večja od količine v zdravilu. Pred vsakim dajanjem zdravila Korjunny se dodatno injicira 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, hkrati z vsakim dajanjem zdravila Korjunny pa se injicira 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.

3. Kako uporabljati zdravilo Korjunny

Zdravilo Korjunny boste prejeli pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Pred začetkom zdravljenja in med njim boste prejemali zdravila za znižanje povišane telesne temperature, bolečine ali vnetja, ki jih povzroča zdravilo Korjunny.

Zdravilo Korjunny se daje v obliki infuzije v trebušno votlino, ki traja najmanj tri in največ šest ur. Prejeli boste štiri infuzije v obliki sheme z naraščajočimi odmerki: 10, 20, 50 in 150 mikrogramov. Med posameznimi infuzijami morata miniti vsaj dva koledarska dneva brez infuzije. Infuzijo boste na primer prejeli na 0., 3., 7. in 10. dan. Vendar se zdravnik lahko odloči za podaljšanje časa med infuzijami, da se zmanjša tveganje za neželene učinke. Skupno obdobje zdravljenja ne sme biti daljše od 21 dni.

V trebušno votlino se vstavi kateter, ki tam ostane celotno obdobje zdravljenja, do dneva po zadnji infuziji.

Po prvi infuziji zdravila Korjunny boste zaradi spremljanja pojava reakcij, povezanih z infuzijo, ostali pod zdravniškim nadzorom vsaj 24 ur, po vsaki naslednji infuziji pa vsaj 6 ur.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih **resnih neželenih učinkov**:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- **neželeni učinki, povezani z infuzijo**

Med infuzijo zdravila Korjunny in po njej se lahko pri bolnikih pojavijo neželeni učinki, povezani z infuzijo. Ti vključujejo simptome, kot so povišana telesna temperatura, nizek krvni tlak, mrzlica, glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v mišicah in sklepih. Pojavi se lahko tudi hiter srčni utrip, zasoplost, kožni simptomi in utrujenost. Ti simptomi se pojavijo predvsem v 24 urah po infuziji in lahko postanejo življenjsko nevarni. Ti neželeni učinki zahtevajo takojšnje zdravljenje.

Zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju hitrosti infundiranja zdravila Korjunny ali vam predpisal dodatno zdravljenje za zmanjšanje resnih simptomov.

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostostjo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- sindrom vnetnega odziva, imenovan sindrom sproščanja citokinov – glejte poglavje 2, „Opozorila in previdnostni ukrepi“
- siljenje na bruhanje, bruhanje, driska

- bolečine v trebuhu
- povišana telesna temperatura, mrzlica, utrujenost, bolečine
- zvišane ravni C-reaktivnega proteina v krvi (označevalec vnetja)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic
- zvečano število belih krvnih celic ali posebnih belih krvnih celic, imenovanih nevtrofilci
- pomanjkanje določenih belih krvnih celic, imenovanih limfociti
- sindrom sistemskega vnetnega odziva – glejte poglavje 2, „Opozorila in previdnostni ukrepi“
- preobčutljivost
- zmanjšan apetit
- dehidracija
- nizka raven natrija, kalija ali kalcija v krvi
- zvišana raven sladkorja v krvi
- znižana raven beljakovin v krvi, kot je albumin
- tesnoba
- omotica
- pospešen srčni utrip
- nizek ali visok krvni tlak
- rdečica, vročinski oblivi
- nelagodje v trebuhu, vetrovi
- zgaga
- bolečine v zgornjem delu trebuha
- delna zapora črevesja
- zvišana raven bilirubina v krvi, tj. rumena razgradna snov krvnega pigmenta
- vnetje žolčnega voda
- alergijsko vnetje kože
- izpuščaj, pordelost kože, srbenje
- čezmerno potenje
- bolečine v hrbtu, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih
- kri v urinu, presežek beljakovin v urinu
- šibkost
- bolečina v prsnem košu
- vnetje
- otekanje tkiv zaradi prevelike količine tekočine
- bolezen, podobna gripi
- slabo počutje
- kopičenje tekočine v rokah in/ali nogah
- nezadostna oskrba s kisikom po celotnem telesu ali v določenem delu telesa
- težave z dihanjem, tekočina v prsnem košu
- zvišane ravni jetrnih encimov, kot so alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, alkalna fosfataza, gama-glutamiltransferaza
- povišana telesna temperatura
- zvišane ravni sečnine, prokalcitonina, amilaze, kreatin fosfataze, razgradnega produkta mišičnega tkiva, imenovanega kreatinin, v krvi
- znižana raven pigmenta rdečih krvnih celic
- povečanje števila trombocitov v krvi
- zmanjšanje vrednosti celokupnih beljakovin
- zmanjšanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- kandidoza
- okužba kože

- vnetje podkožnega maščobnega tkiva s kožnimi vozlički na mečih
- okužba s herpesom simpleksom, lokalizirana okužba, okužba sečil
- vnetje pljuč
- zmanjšano število trombocitov v krvi, zmanjšano strjevanje krvi
- pomanjkanje belih krvnih celic, kot so nevtrofilci
- nizka raven sladkorja v krvi
- nizka raven magnezija v krvi
- zastajanje tekočine
- nemirnost, depresija
- neobičajni občutki, kot so zbadanje, mravljinčenje in srbenje
- senzorične motnje v dlaneh ali stopalih, ki jih povzročajo poškodbe živcev
- motnja živčevja, ki sočasno vpliva na številne živce v rokah in/ali nogah
- omedlevica, letargija
- nenadzorovano tresenje, epileptični napadi
- motnje okusa
- zamegljen vid
- občutek pospešenega srčnega utripa, nepravilen srčni utrip
- oslabelost srca
- zapora pljučne arterije
- dihalna stiska, krči bronhialnih mišic
- kašelj, kolcanje
- migracija vnetnih celic ali tumorskih celic v pljučno tkivo, odpoved pljuč
- bolečine v požiralniku in grlu
- hitrejša dihanje, piskajoče dihanje
- nenormalni krči
- suha usta
- prenehanje odvajanja blata
- zmanjšano praznjenje želodca
- bolečina v spodnjem delu trebuha
- trebušna togost
- kopičenje tekočine v trebušni votlini
- povratni tok žolča iz prvega dela tankega črevesa v želodec
- prebavne motnje
- zmanjšano premikanje želodca in črevesja
- vnetje membrane, ki obdaja trebušno votlino in pokriva trebušne organe
- siljenje na bruhanje
- zapora tankega črevesa
- nelagodje v želodcu
- bruhanje krvi
- vnetje notranje ustne sluznice
- vnetje jeter z uničenjem celic, z zdravilom povzročeno vnetje jeter
- odpoved jeter
- zmanjšan pretok žolča
- nepravilno delovanje jeter
- porumenelost kože ali beločnic zaradi težav z jetri
- nočno potenje
- pordelost dlani, koprivnica in druge kožne reakcije
- bolečine v kosteh, bolečine v bokih
- bolečine, ki prizadenejo mišice in okostje, bolečine v rokah in nogah
- boleče in težavno uriniranje, zmanjšano izločanje urina
- zvečano število belih krvnih celic v urinu
- odpoved ledvic, bolečina v ledvicah
- vnetje na mestu aplikacije
- bolečina na mestu katetrizacije, uhajanje tekočine

- občutek sitosti po zaužitju zelo majhne količine hrane
- občutek mraza ali vročine
- reakcije na mestu injiciranja
- vnetje sluznice, ki izloča sluz
- žeja
- pordelost kože na mestu katetrizacije
- splošno poslabšanje zdravstvenega stanja
- bolečine v medenici
- nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter, zvišane vrednosti jetrnih encimov
- zvišana raven jetrnih encimov transaminaz
- zmanjšana nasičenost s kisikom v krvi
- zvišane ravni konjugiranega bilirubina, sečne kisline, fibrinogena, laktat dehidrogenaze, lipaze v krvi
- znižane ravni železa, klorida v krvi
- zmanjšana telesna temperatura
- znižan odstotek krvnih celic v volumnu krvi
- urobilin v urinu
- celice v urinu, vključno z belimi krvnimi celicami
- podaljšan aktivirani tromboplastinski čas – preiskava za spremljanje strjevanja krvi
- povečanje mednarodnega normaliziranega razmerja, kar kaže, da je strjevanje krvi prepočasno
- težave med dajanjem zdravila: bolečine, odstopanje sosednjih robov rane, anastomozni zapleti (npr. krvavitev ali uhajanje na mestu povezav med žilami ali votlimi organi)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Korjuny

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljen raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Korjuny

- Učinkovina je katumaksomab.
Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Korjuny 10 mikrogramov vsebuje 10 mikrogramov katumaksomaba v 0,1 ml koncentrata, kar ustreza 0,1 mg/ml.
Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila Korjuny 50 mikrogramov vsebuje 50 mikrogramov katumaksomaba v 0,5 ml koncentrata, kar ustreza 0,1 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat (E331), citronska kislina monohidrat (E330), polisorb 80 (E433) in voda za injekcije. Glejte poglavje 2, „Zdravilo Korjuny vsebuje polisorb 80 in natrij“.

Izgled zdravila Korjuni in vsebina pakiranja

Zdravilo Korjuni je bister in brezbarven koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) v napolnjenih steklenih injekcijskih brizgah s pokrovčki za konico.

Velikosti pakiranja:

- Zdravilo Korjuni 10 mikrogramov: 3 napolnjene injekcijske brizge in 5 kanil v škatli z modro barvno kodo
- Zdravilo Korjuni 50 mikrogramov: 4 napolnjene injekcijske brizge in 5 kanil v škatli z rdečo barvno kodo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Atnahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danska

Proizvajalec

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Material in oprema, potrebni za redčenje in dajanje zdravila Korjuni

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 50 ml polipropilenske injekcijske brizge
- pokrovček za 50 ml polipropilenske injekcijske brizge
- polietilenska perfuzijska cevka z notranjim premerom 1 mm in dolžino 150 cm
- polikarbonatni infuzijski ventili/Y-spoji
- poliuretanski katetri s silikonsko oblogo
- natančna perfuzijska črpalka

Redčenje pred dajanjem zdravila

Zdravilo Korjuni mora pripraviti zdravstveni delavec z uporabo ustrezne aseptične tehnike.

Zunanja površina napolnjene injekcijske brizge ni sterilna.

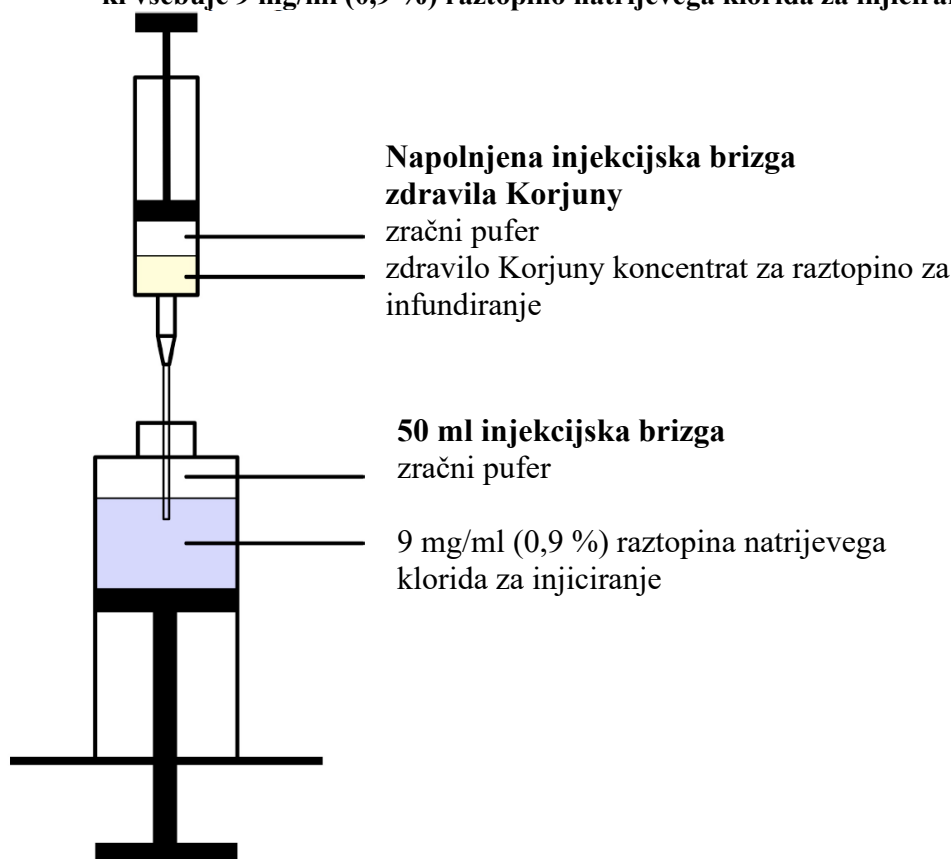
- Volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, naveden v preglednici, se izvleče s 50 ml injekcijsko brizgo.
- V 50 ml injekcijsko brizgo so vključeni vsaj 3 ml dodatnega zračnega pufra.
- Napolnjene injekcijske brizge z zahtevano jakostjo zdravila Korjuni, navedeno v preglednici, je treba vizualno pregledati glede morebitnih tujkov ali spremembe barve.
- Ko je konica napolnjene injekcijske brizge obrnjena navzgor, se pokrovček za konico nežno odstrani. Pokrovček se **ne** sme odvijati ali vrteti.

- Priložena kanila se pritrdi na napolnjeno injekcijsko brizgo, ščit kanile pa odstrani. Za vsako injekcijsko brizgo je treba uporabiti novo kanilo.
- Kanila se vstavi skozi odprtino 50 ml injekcijske brizge, tako da se kanila potopi v 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (slika).
Napolnjena injekcijska brizga zdravila Korjuni se **ne sme** dati neposredno bolniku.
- Celotna vsebina napolnjene injekcijske brizge se injicira v 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Da se prepreči kontaminacija in zagotovi vbrizganje pravega volumna zdravila, se bat **ne sme** potegniti nazaj. Na podlagi preglednice 5 je treba ponoviti prejšnje korake, tako da se v 50 ml injekcijsko brizgo injicira potrebno število napolnjenih injekcijskih brizg.
- 50 ml injekcijska brizga se zapre s pokrovčkom in nežno strese, da se raztopina premeša.
- Po odstranitvi pokrovčka se iz 50 ml injekcijske brizge odstranijo vsi zračni mehurčki.
- Na 50 ml injekcijsko brizgo je treba pritrditi rdečo odstranljivo nalepko, ki je priložena v kartonskem pokrovu in na kateri je besedilo „Razredčeno zdravilo Korjuni. Samo za intraperitonealno uporabo.“ To je previdnostni ukrep, s katerim se zagotovi, da se zdravilo Korjuni infundira samo intraperitonealno.
- 50 ml injekcijska brizga se vstavi v infuzijsko črpalko.

Preglednica Število napolnjenih injekcijskih brizg in volumni, ki so potrebni za pripravo raztopine zdravila Korjuni za intraperitonealno infundiranje

Infuzija/odmerka	Število 10-mikrogramskih napolnjenih injekcijskih brizg	Število 50-mikrogramskih napolnjenih injekcijskih brizg	Skupni volumen zdravila Korjuni koncentrat za raztopino za infundiranje	9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje	Končni volumen za dajanje
Prva infuzija/ 10 mikrogramov	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Druga infuzija/ 20 mikrogramov	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Tretja infuzija/ 50 mikrogramov	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Četrta infuzija/ 150 mikrogramov	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Slika **Prenos zdravila Korjunny iz napolnjene injekcijske brizge v 50 ml injekcijsko brizgo, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje**



Pripravljena raztopina za infundiranje je fizikalno in kemično stabilna 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ter 24 ur pri temperaturi, ki ne presega 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Način uporabe

Kateter za intraperitonealno dajanje z ultrazvočnim vodenjem namesti zdravnik, ki ima izkušnje z intraperitonealnim dajanjem. Kateter se uporablja za drenažo ascitesa in dajanje razredčene raztopine zdravila Korjunny za infundiranje in 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Priporočljivo je, da kateter ostane v trebušni votlini med celotnim obdobjem zdravljenja. Na podlagi presoje lečečega zdravnika ga je mogoče odstraniti na dan po zadnji infuziji.

Pred vsakim dajanjem zdravila Korjunny je treba ascitesno tekočino drenirati do prenehanja spontanega toka ali olajšanja simptomov (glejte poglavje 4.4). Nato se pred vsakim dajanjem zdravila Korjunny injicira 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da se omogoči porazdelitev protiteles v trebušni votlini.

Razredčena raztopina zdravila Korjunny za infundiranje se aplicira intraperitonealno s časom infundiranja vsaj 3 ure z uporabo sistema stalne črpalke za infundiranje:

- Priključena oprema perfuzijskih cevk infuzijske črpalke se napolni z razredčeno raztopino zdravila Korjunny za infundiranje.
- Perfuzijska cevka se poveže z Y-spojem.
- Hkrati z vsakim dajanjem zdravila Korjunny se prek infuzijskega ventila/X-spoja v perfuzijskem vodu katetra infundira 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Hitrost črpalke se prilagodi glede na dan volumen in načrtovani čas infuzije, ki traja vsaj 3 ure.
- Ko je 50 ml injekcijska brizga, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Korjunny za

infundiranje, prazna, jo je treba zamenjati s 50 ml injekcijsko brizgo, ki vsebuje 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da se pod nespremenjenimi pogoji spere mrtvi volumen v perfuzijskem vodu (približno 2 ml). Preostala 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje se lahko zavrže.

- Kateter ostane zaprt do naslednjega infundiranja.
- Dan po zadnji infuziji se opravi drenaža ascitesa, dokler se spontani tok ne preneha. Nato se lahko kateter odstrani.

Odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.