▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Korjuny 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Korjuny 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Korjuny 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Fertigspritze enthält 10 Mikrogramm Catumaxomab* in 0,1 ml Lösung, entsprechend 0,1 mg/ml.

* Monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper (IgG2), gewonnen aus einer Ratte-Maus-Hybrid-Hybridom-Zelllinie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Eine Fertigspritze enthält 21,6 Mikrogramm Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Korjuny 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Fertigspritze enthält 50 Mikrogramm Catumaxomab* in 0,5 ml Lösung, entsprechend 0,1 mg/ml

* Monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper (IgG2), gewonnen aus einer Ratte-Maus-Hybrid-Hybridom-Zelllinie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Eine Fertigspritze enthält 108 Mikrogramm Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Korjuny wird angewendet zur intraperitonealen Behandlung des malignen Aszites bei Erwachsenen mit EpCAM(epitheliales Zelladhäsionsmolekül)-positiven Karzinomen, für die keine weitere systemische Krebstherapie infrage kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Korjuny ist durch einen Arzt zu überwachen, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

EpCAM-Test

Die EpCAM-Expression in den klinischen Studien wurde mithilfe eines validierten immunzytochemischen Assays bestimmt, der auf maligne Aszitesproben angewendet wurde. Der Schwellenwert für Positivität betrug ≥ 400 EpCAM-positive Zellen pro 10^6 analysierten Aszitezellen.

Wenn kein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck verfügbar ist, sollten alternative in der klinischen Praxis verwendete Assays validiert sein und geeignete analytische Leistungsmerkmale für diesen Verwendungszweck nachweisen.

Dosierung

Vor der intraperitonealen Infusion wird eine Medikation zur prophylaktischen Behandlung von Zytokin-Freisetzungssymptomen empfohlen, einschließlich Analgetika, Antipyretika und nichtsteroidaler Antiphlogistika (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Catumaxomab sollen wie medizinisch indiziert und gemäß der aktuellen Standardbehandlung behandelt werden.

Das Dosierungsschema von Korjuny umfasst die vier in Tabelle 1 aufgeführten intraperitonealen Infusionen.

Siehe Tabelle 1

Die Patienten sind nach der ersten Infusion von Korjuny mindestens 24 Stunden lang engmaschig medizinisch zu überwachen. Bei den übrigen Dosen können die Patienten nach der Infusion von Korjuny nach Ermessen des behandelnden Arztes mindestens 6 Stunden oder länger stationär überwacht werden, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.

Das Intervall zwischen den Infusionstagen kann nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Bedarf verlängert werden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren. Insgesamt sollte die Behandlungsdauer 21 Tage nicht überschreiten.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion wurde nicht untersucht. Die Behandlung dieser Patienten mit Korjuny ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Die Behandlung dieser Patienten mit Korjuny ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Korjuny bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Korjuny ist ausschließlich als intraperitoneale Infusion zu verabreichen.
Korjuny darf nicht als intraperitonealer Bolus und auch nicht über irgendeinen anderen Verabreichungsweg gegeben werden. Hinweise zum anzuwendenden Perfusionssystem, siehe Abschnitt 6.5.

Korjuny ist als intraperitoneale Infusion mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit mit einer Infusionsdauer von mindestens 3 Stunden zu verabreichen. In klinischen Studien wurden eine 3-stündige und eine 6-stündige Infusionsdauer untersucht. Bei der ersten der 4 Dosen kann je nach Gesundheitszustand des Patienten eine Infusionsdauer von 6 Stunden in Betracht gezogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels
Vor der Anwendung von Korjuny wird das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt. Die verdünnte Korjuny-Infusionslösung wird mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit über ein geeignetes Pumpensystem intraperitoneal infundiert.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen murine Proteine (von Ratte und/oder Maus).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Korjuny darf nicht als Bolus oder über einen anderen als den intraperitonealen Verabreichungsweg gegeben werden.

Mit der Zytokin-Freisetzung assoziierte Symptome (*cytokine release symptoms,* CRS)

Da durch die Bindung von Catumaxomab an Immunzellen und Tumorzellen die Freisetzung von proinflammatorischen und zytotoxischen Zytokinen ausgelöst wird, sind während und nach der Verabreichung von Catumaxomab klinische Zytokin-Freisetzungssymptome beobachtet worden, z. B. Fieber, Hypotonie, gastrointestinale Symp-

Tabelle 1: Dosierungsschema von Korjuny

Nummer der Infusion	Dosis	Tag
1	10 Mikrogramm	0
2	20 Mikrogramm	3
3	50 Mikrogramm	7
4	150 Mikrogramm	10

tome, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Tachykardie, Schüttelfrost, Atemwegssymptome, Hautsymptome und Ermüdung/Fatigue.

Trotz der Prämedikation (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) können bei Patienten mit der Zytokin-Freisetzung assoziierte Symptome – wie oben beschrieben – auftreten, mit einem Schweregrad von bis zu 4 (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten. Diese sollten wie medizinisch indiziert und gemäß der aktuellen Standardbehandlung behandelt werden.

Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)

Während und nach der Behandlung mit Catumaxomab wurden vereinzelte Fälle von SIRS (mit gleichzeitigem Fieber, erhöhter Herz- und Atemfrequenz und anormaler Leukozytenzahl) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von SIRS auftreten. Diese sollten wie medizinisch indiziert und gemäß der aktuellen Standardbehandlung behandelt werden.

Akute Infektionen

Bei Vorliegen von Faktoren, die mit dem Immunsystem interferieren, insbesondere akuten Infektionen, wird die Anwendung von Catumaxomab nicht empfohlen. Die Patienten sollen vor und nach der Gabe von Korjuny auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erkrankungen mit Auswirkung auf den hämodynamischen Status des Patienten

Ein angemessenes medizinisches Vorgehen zur Aszites-Drainage ist Voraussetzung für die Behandlung mit Korjuny, um eine stabile Kreislauf- und Nierenfunktion sicherzustellen. Die Behandlung muss mindestens die Aszites-Drainage bis zum Versiegen des spontanen Abflusses oder bis zur Symptombesserung umfassen.

Vor jeder Korjuny-Infusion sollten Blutvolumen, Proteingehalt des Blutes, Blutdruck, Puls und Nierenfunktion bestimmt werden. Zustände wie Hypovolämie, Hypoproteinämie, Hypotonie, Kreislaufdekompensation und akute Einschränkungen der Nierenfunktion müssen vor jeder Korjuny-Infusion behoben werden.

Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. In klinischen Studien wurden nach Catumaxomab-Infusionen vorübergehende Erhöhungen der Leberwerte beobachtet, die sich anschließend bei der Mehrzahl der Patienten kurz nach Abschluss der letzten Catumaxomab-Infusion besserten. In seltenen Fällen kann arzneimittelbedingter Leberschaden durch Catumaxomab oder Hepatitis auftreten, die möglicherweise zu Leberversagen, einschließlich tödlicher Verläufe, führen kann. Mit Korjuny behandelte Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen klinisch signifikant erhöhter Leberwerte überwacht werden.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und/oder mit mindestens 70-prozentiger Lebermetastasierung und/oder Pfortaderthrombose/-obstruktion wurde nicht untersucht. Die Behandlung dieser Patienten mit Catumaxomab ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Catumaxomab wird nicht über die Nieren ausgeschieden. Die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Die Behandlung dieser Patienten mit Korjuny ist nur nach eingehender Abwägung von Nutzen und Risiken in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Abdominalschmerz

Abdominalschmerz wurde häufig als Nebenwirkung gemeldet. Diese vorübergehende Wirkung wird zum Teil als Auswirkung der intraperitonealen Arzneimittelanwendung gewertet.

Überwachung

Eine angemessene Überwachung des Patienten nach dem Ende der Korjuny-Infusion wird in Form einer engmaschigen medizinischen Bobachtung während mindestens 24 Stunden nach der ersten Korjuny-Infusion und mindestens 6 Stunden nach den nachfolgenden Infusionen empfohlen.

Leistungsstatus und Body-Mass-Index (BMI)

In der zulassungsrelevanten Studie IP-REM-AC-01 wurden Patienten mit einem Karnofsky-Leistungsscore < 60 und einem BMI < 17 oder > 40 kg/m^2 nicht untersucht. Die Behandlung solcher Patienten mit Korjuny kann nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden.

Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Korjuny-Therapie mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und er ist anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Der Patientenpass beschreibt die allgemeinen Anzeichen und Symptome von CRS und SIRS und enthält Anweisungen dazu, wann ärztlicher Rat einzuholen ist.

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 Mikrogramm Polysorbat 80 pro Fertigspritze Korjuny 10 Mikrogramm beziehungsweise 108 Mikrogramm Polysorbat 80 pro Fertigspritze Korjuny 50 Mikrogramm. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiseinheit, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“. Die bei jeder Infusion verabreichte Natriummenge übersteigt aufgrund der Verdünnung des Konzentrats mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) die im Arzneimittel enthaltene Menge. Vor jeder Korjuny-Infusion werden weitere 500 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) und parallel zu jeder Korjuny-Infusion 250 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verabreicht. Siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Korjuny bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Catumaxomab bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Korjuny während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Catumaxomab/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Korjuny verzichtet werden soll/die Behandlung mit Korjuny zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Daten über die Auswirkungen von Catumaxomab auf die Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Korjuny hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Patienten, bei denen infusionsassoziierte Symptome auftreten, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Fieber (62 %), Abdominalschmerz (42 %), Übelkeit (41 %) und Erbrechen (38 %). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind systemisches inflammatorisches Response-Syndrom und Leberversagen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden aus einer integrierten Analyse der Sicherheitsdaten aus 11 Studien abgeleitet, darunter 4 Studien bei Patienten mit malignem Aszites und 7 Studien bei Patienten mit verschiedenen anderen Krebsarten. Dazu gehören Daten aus dem randomisierten, kontrollierten Hauptstudienzeitraum aus der zulassungsrelevanten Studie IP-REM-AC-01. Von 517 analysierten Patienten erhielten 293 Patienten Catumaxomab intraperitoneal als 6-stündige Infusion und 224 Patienten Catumaxomab intraperitoneal als 3-stündige Infusion.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), das aufgrund des Auftretens der kennzeichnenden Symptome von CRS (Fieber, Hypotonie, gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Tachykardie, Schüttelfrost, Atemwegssymptome, Hautsymptome und Ermüdung) in engem zeitlichen Zusammenhang (Fieber und mindestens 2 zusätzliche Nebenwirkungen innerhalb eines 4-Tage-Zeitraumes) identifiziert wurde. Zum Zeitpunkt der Durchführung der zulassungsrelevanten Studie trat am Tag einer Catumaxomab-Infusion oder innerhalb eines Tages danach bei 72 % der Catumaxomab-exponierten Patienten (ISS2) mindestens eine Nebenwirkung auf, die als kennzeichnende CRS-Symptomatik eingestuft wurde. Da die Analyse sehr unspezifisch war, wurden die Daten aus der zulassungsrelevanten Studie anhand eines Algorithmus, der auf den aktuellen CRS-Definitionen und -Leitlinien

Tabelle 2: Nebenwirkungen laut Berichten von mit Catumaxomab behandelten Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Gelegentlich	Orale Candidose, Hautinfektion, Erythema induratum*, Herpes simplex*, Infektion lokalisiert*, Pneumonie*, Harnwegsinfektion*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Leukozytose, Lymphopenie
	Gelegentlich	Koagulopathie*, Leukopenie*, Neutropenie*, Thrombozytopenie*, Thrombozythämie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom**
	Häufig	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit, Dehydratation, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypoalbuminämie, Hyperglykämie*, Hypokalzämie*, Hypoproteinämie*
	Gelegentlich	Flüssigkeitsretention*, Hypoglykämie, Polydipsie, Hypomagnesiämie*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angst*
	Gelegentlich	Agitiertheit, Depression*
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Synkope, Tremor, Parästhesie, Konvulsion*, Lethargie, periphere sensorische Neuropathie*, Polyneuropathie*, Dysgeusie*
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo*
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Sinustachykardie, Palpitationen*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie, Flush, Hitzewallung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe*, Hypoxie, Pleuraerguss*
	Gelegentlich	Lungenembolie, akutes Atemnotsyndrom*, Bronchospasmus*, Husten*, Schluckauf*, Lungeninfiltration*, Pharyngolaryngealschmerzen, Atemstörung*, respiratorische Insuffizienz*, Tachypnoe*, Giemen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	Häufig	Abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Schmerzen im Oberbauch, gastroösophageale Refluxerkrankung, Subileus, Flatulenz*
	Gelegentlich	Abdominale Krämpfe, Mundtrockenheit, Ileus paralytisch, Magenentleerung gestört, abdominale Abwehrspannung*, Aszites*, duodenogastraler Reflux*, Erkrankung des Magens*, gastrointestinale Hypomotilität*, Sodbrennen*, Peritonitis*, Brechreiz*, Dünndarmobstruktion*, Magenbeschwerden*, Schmerzen im Unterbauch, Hämatemesis*, Stomatitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Cholangitis*
	Gelegentlich	Zytolytische Hepatitis***, Leberversagen****, Cholestase*, Leberfunktion anomal*, Hepatitis toxisch*, Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Dermatitis allergisch, Ausschlag, Erythem, Hyperhidrose, Pruritus
	Gelegentlich	Nächtliche Schweißausbrüche, Urtikaria, Palmarerythem*, Ausschlag mit Juckreiz*, Hautreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie*
	Gelegentlich	Knochenschmerzen, Flankenschmerz*, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*, Schmerz in einer Extremität*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie, Proteinurie*
	Gelegentlich	Dysurie*, Leukozyturie, Oligurie*, Nierenversagen*, Nierenversagen akut*, Nierenschmerz*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Beckenschmerzen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber, Schüttelfrost, Ermüdung/Fatigue, Schmerz
	Häufig	Asthenie*, Entzündung, Ödem, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung*, Unwohlsein*, Ödem peripher*
	Gelegentlich	Entzündung an der Applikationsstelle, Schmerzen an der Katheterstelle, frühzeitige Sättigung*, Extravasat, Kältegefühl*, Wärmegefühl*, Reaktion an der Injektionsstelle*, Schleimhautentzündung*, Durst, Erythem an der Katheterstelle*, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes*
Untersuchungen	Sehr häufig	C-reaktives Protein erhöht
	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Körpertemperatur erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophilenzahl erhöht, Gesamtprotein erniedrigt, Gewicht erniedrigt, Leukozytenzahl erhöht, Kreatinin im Blut erhöht*, Kalium im Blut erniedrigt*, Leberenzym erhöht*, Procalcitonin erhöht*, Blutharnstoff erhöht, Amylase im Blut erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*, Thrombozytenzahl erhöht*
	Gelegentlich	Bilirubin konjugiert erhöht, Körpertemperatur erniedrigt, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Transaminasen erhöht, Fibrinogen im Blut erhöht*, Eisen im Blut erniedrigt*, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht*, Blutdruck erhöht*, Zellen im Urin*, erhöhte Leberenzyme, Hämatokrit erniedrigt, Lipase erhöht*, Leberfunktionstest anomal*, Erythrozytenzahl erniedrigt*, Urobilin im Urin nachweisbar, Leukozyten im Urin positiv*, aktivierte Thromboplastinzeit verlängert*, Chlorid im Blut erniedrigt*, Natrium im Blut erniedrigt*, Harnsäure im Blut erhöht*, International Normalised Ratio erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Anastomosenkomplikation*, Schmerzen während eines Eingriffes*, Wunddehiszenz*

* Die mit einem Sternchen gekennzeichneten Nebenwirkungen wurden aufgenommen, da n = 7 Studien zu anderen Indikationen als maligner Aszites berücksichtigt wurden (z. B. bei Krebspatienten, die sich einer kurativen Operation und einer intraoperativen Anwendung von Catumaxomab unterziehen).

** n = 7 Ereignisse des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) wurden in den 11 in der Analyse enthaltenen Studien explizit als Ereignisse bei 6 von 517 Patienten berichtet, die jeweils mit Catumaxomab behandelt wurden (Häufigkeitsgruppe „häufig“). Die in der obigen Tabelle dargestellte Häufigkeit von CRS basiert jedoch auf der retrospektiven, auf Algorithmen basierenden Analyse von CRS, die in der zulassungsrelevanten Studie IP-REM-AC-01 verwendet wurde, in der der Algorithmus CRS-Diagnosen sowie eine Kombination von Symptomen wie Fieber, Hypotonie, gastrointestinalen Symptomen, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Tachykardie, Schüttelfrost, Atemwegssymptomen, Hautsymptomen und Ermüdung berücksichtigte.

*** n = 3 Ereignisse von zytolytischer Hepatitis wurden bei 3 Patienten berichtet; 2 Ereignisse waren jedoch leicht und eines von mittelschwerer Intensität, und alle 3 Ereignisse wurden als nicht schwerwiegend beurteilt.

**** n = 5 Ereignisse von Leberversagen wurden bei 3 Patienten berichtet; alle Ereignisse waren von mittelschwerer Intensität und wurden als nicht schwerwiegend beurteilt. Bei den meisten dieser Ereignisse handelte es sich um erhöhte hepatische/hepatobiliäre Laborwerte.

basiert, erneut analysiert. Auf der Grundlage dieser erneuten Analyse trat bei 23 % der mit Catumaxomab behandelten Patienten im Hauptstudienzeitraum oder im Crossover-Zeitraum der zulassungsrelevanten klinischen Phase-II/III-Studie CRS auf.
In den meisten Fällen handelte es sich um CRS des CTCAE-Schweregrades 1 oder 2. Von 41 vermuteten CRS-Episoden waren 3 von Schweregrad 1, 27 von Schweregrad 2, 10 von Schweregrad 3 und 1 von Schweregrad 4. Zytokin-Freisetzungssymptome können durch Prämedikation gelindert oder vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)
SIRS (mit gleichzeitigem Fieber, erhöhter Herz- und Atemfrequenz sowie anomaler Leukozytenzahl) wurde in der zulassungsrelevanten Studie bei 2 von 203 Catumaxomab-exponierten Patienten berichtet (157 im Hauptstudienzeitraum, 46 nach dem Crossover vom Kontrollarm in den Catumaxomab-Arm). Bei beiden Patienten war das SIRS von Schweregrad 4 und erforderte die Aufnahme/Verlängerung einer stationären Behandlung und führte zum Abbruch der Behandlung.

Abdominalschmerz
Bei 38,9 % der Patienten wurde im Hauptstudienzeitraum der zulassungsrelevanten Studie Abdominalschmerz als Nebenwirkung gemeldet, der bei 8,9 % der Patienten Schweregrad 3 oder höher erreichte, jedoch unter symptomatischer Behandlung abklang.

Hepatische Laborwerte
Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme (Alanintransaminase [ALT], Aspartattransaminase [AST], alkalische Phosphatase [ALP], Gamma-Glutamyltransferase [GGT]) und Gesamtbilirubin wurden nach einer Catumaxomab-Gabe häufig beobachtet. Im Allgemeinen waren die Veränderungen der Laborwerte nicht klinisch relevant, und die Laborwerte kehrten nach Ende der Behandlung meist wieder zu den Ausgangswerten zurück. In der zulassungsrelevanten klinischen Phase-II/III-Studie kam es bei 12 Patienten (5,6 %), die mit Catumaxomab behandelt wurden, zu Erhöhungen der ALT von > 3 × obere Grenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*, ULN) in Verbindung mit Bilirubin > 2 × ULN. Bei zwei von 12 Patienten stiegen die Werte nach Ende der Infusion weiter an, während bei 10 von 12 Patienten die erhöhten Werte reversibel waren und kurz nach der letzten Catumaxomab-Infusion eine Besserungstendenz aufwiesen. Nur im Falle einer klinisch relevanten oder anhaltenden Erhöhung sollten weitere Diagnosen oder Therapien in Betracht gezogen werden.

Infusionsdauer
Daten zu einer 3-stündigen Infusionsdauer von Catumaxomab sind aus Studien bei maligner Aszites und aus Studien bei anderen onkologischen Indikationen, hauptsächlich Ovarialkrebs und Magenkarzinom, verfügbar. Das Sicherheitsprofil von Catumaxomab bei einer 3-stündigen im Vergleich zu einer 6-stündigen Infusionsdauer ist im Allgemeinen in Bezug auf Art, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen vergleichbar. Eine erhöhte Häufigkeit einiger Nebenwirkungen wurde in Bezug auf die 3-stündige Verabreichung beobachtet, darunter Schüttelfrost und Hypotonie (Schweregrad 1 oder 2), Diarrhö (alle Schweregrade), Ermüdung/Fatigue (Schweregrad 1 oder 2), Anämie (alle Schweregrade) und Pleuraerguss (Schweregrad 1 oder 2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Höhere geplante Dosen von Catumaxomab wurden in Dosiseskalationsstudien bis zu einzelnen Behandlungszyklen mit Catumaxomab 10-20-50-200-200 Mikrogramm untersucht. Insgesamt entsprachen die Wirkungen, die bei Catumaxomab-Dosen beobachtet wurden, die die vorgeschlagene Dosis überstiegen, den bekannten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung und dem Wirkmechanismus von Catumaxomab. Die Laborwerte, insbesondere Veränderungen der Leberwerte, zeigten vorübergehende Anstiege, die dosisabhängig waren und eine Akkumulationstendenz aufwiesen.

Behandlung

Es gibt kein Gegenmittel für Catumaxomab. Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung nach ärztlichem Ermessen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX03

Wirkmechanismus

Catumaxomab ist ein trifunktionaler monoklonaler Ratte-Maus-Hybridantikörper, der speziell gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) und das CD3-Antigen gerichtet ist.
Das EpCAM-Antigen ist auf den meisten Krebsarten, insbesondere Karzinomen, exprimiert. CD3 (*cluster of differentiation 3*) ist auf ausgereiften T-Zellen als Bestandteil des T-Zell-Rezeptors exprimiert. Eine dritte funktionelle Bindungsstelle in der Fc-Region von Catumaxomab ermöglicht die Interaktion mit akzessorischen Immunzellen über Fcγ-Rezeptoren. Aufgrund der bindenden Eigenschaften von Catumaxomab werden Tumorzellen, T-Zellen und akzessorische Immunzellen eng zusammengeführt. Dadurch wird eine konzertierte Immunreaktion gegen Tumorzellen ausgelöst, die verschiedene Wirkmechanismen umfasst, wie z. B. T-Zell-Aktivierung, T-Zell-vermittelte Abtötung über das Granzym-/Perforin-System, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), komplementvermittelte Zytotoxizität (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) und Phagozytose. Dies führt zur Zerstörung von Tumorzellen in der Peritonealhöhle, wodurch eine Hauptursache für malignen Aszites beseitigt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anti-Tumor-Aktivität von Catumaxomab wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen. Unabhängig vom Primärtumortyp wurde bei Zielzellen mit niedriger und hoher EpCAM-Antigen-Expression eine wirksame Catumaxomab-vermittelte Tötung von Tumorzellen *in vitro* beobachtet. Die *In-vivo*-Anti-Tumoraktivität von Catumaxomab wurde in einem immunlogisch beeinträchtigten Mausmodell des Ovarialkrebses bestätigt, bei dem die Tumorentwicklung durch eine intraperitoneale Behandlung mit Catumaxomab und menschlichen mononukleären Zellen des peripheren Bluts verzögert wurde.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Catumaxomab wurde in einer klinischen Phase-II/III-Studie untersucht. Patienten nicht kaukasischer Abstammung wurden in dieser klinischen Studie nicht untersucht.

IP-REM-AC-01
Bei dieser Studie handelte es sich um eine zulassungsrelevante, zweiarmige, randomisierte, unverblindete klinische Phase-II/III-Studie mit 258 Patienten mit symptomatischem malignem Aszites aufgrund von EpCAM-positiven Karzinomen, von denen 170 auf eine Behandlung mit Catumaxomab randomisiert wurden. Das Vorhandensein von EpCAM-positiven Zellen in Aszitesflüssigkeit wurde durch eine immunhistochemische (IHC-)Untersuchung bestimmt. Die Patienten waren für die Studienaufnahme geeignet, wenn die Aszitesflüssigkeit ≥ 400 EpCAM-positive Zellen/10^6 analysierte Aszitezellen enthielt. In dieser Studie wurde eine Parazentese plus Catumaxomab mit einer Parazentese allein (Kontrollgruppe) verglichen.

Catumaxomab wurde bei Patienten angewendet, bei denen eine Standardbehandlung nicht infrage kam oder nicht mehr möglich war und die einen Karnofsky-Leistungsscore von mindestens 60 aufwiesen. Catumaxomab wurde als vier intraperitoneale Infusionen mit erhöhten Dosen von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm an den Tagen 0, 3, 7 und 10 verabreicht. An den Infusionstagen (Tage 0, 3, 7, 10) wurden die Patienten mindestens 24 Stunden lang stationär beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Von den randomisierten Patienten (n = 258) waren 79 % weiblich (100 % in der Ovarialkrebs-Untergruppe, 59 % in der Untergruppe ohne Ovarialkrebs). Das Durchschnittsalter betrug 58,5 Jahre in der Ovarialkrebs-Untergruppe und 58,8 Jahre in der Untergruppe ohne Ovarialkrebs. Personen kaukasischer Abstammung machten insgesamt 99 % der Patientenpopulation aus. Die häufigsten Krebsarten in der Untergruppe ohne Ovarialkrebs waren Magenkarzinom (51 %), gefolgt von Brustkrebs (10 %). Andere Krebsarten (Kolon, Pankreas, Lunge, Endometrium, sonstige) lagen bei < 10 % der Patienten in der Untergruppe ohne Ovarialkrebs individuell vor.

In dieser Studie war der primäre Wirksamkeitsendpunkt das punktionsfreie Überleben im randomisierten, kontrollierten Hauptstudienzeitraum. Dabei handelte es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der definiert wurde als der Zeitraum bis zur ersten Notwendigkeit einer therapeutischen Aszites-Punktion oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Ergebnisse in Bezug auf das punktionsfreie Überleben sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das punktionsfreie Überleben sind in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 6

Im Vergleich zu einer Parazentese allein (Kontrollarm) verlängerte sich die punktionsfreie Überlebenszeit bei einer Behandlung mit Parazentese und Catumaxomab bei Patienten mit maligner Aszites aufgrund von EpCAM-positiven Karzinomen von 11 auf 48 Tage bei Patientinnen mit Ovarialkrebs und von 14 auf 30 Tage bei Patienten mit anderen Krebsarten.

Nach Abschluss des Hauptstudienzeitraums wurden die Patienten bis zum Ende ihrer Lebensdauer weiter beobachtet, um das Gesamtüberleben zu beurteilen. Patienten, die eine Parazentese erhielten (Kontrollgruppe), konnten nach Abschluss des Hauptstudienzeitraums einen Crossover in die Parazentese- und Catumaxomab-Gruppe vollziehen; dennoch wurden diese Patienten trotz des Crossovers zur Kontrollgruppe gezählt. Bei Patienten, die eine Parazentese und Catumaxomab erhielten, trat

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (punktionsfreies Überleben) in der Studie IP-REM-AC-01

	Ovarialkrebs		Andere Krebsart (nicht ovarial)	
	Catumaxomab-Arm	**Kontrollarm**	**Catumaxomab-Arm**	**Kontrollarm**
Patienten, n	85	44	85	44
Patienten mit Ereignis, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [Tage], Median	48	11	30	14
95 %-KI	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-Wert (Log-Rank-Test)	< 0,0001		< 0,0001	
HR (95 %-KI)	Nicht berechnet		Nicht berechnet	

Patienten, die die Studie am geplanten Studienende ohne therapeutische Punktion abschlossen, wurden zum Zeitpunkt des geplanten Studienendes zensiert. Patienten, die die Studie nach der Randomisierung, aber vor dem Endpunkt Punktion oder Tod abgebrochen hatten, wurden zum Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs zensiert.
HR: Hazard-Ratio, PuFS: punktionsfreies Überleben

im Vergleich zu Patienten, die eine Parazentese erhielten, keine Verschlechterung des Gesamtüberlebens ein (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Immunogenität

Die Induktion von Anti-Catumaxomab-Antikörpern ist eine intrinsische Wirkung von monoklonalen Ratte-Maus-Antikörpern. Aus der zulassungsrelevanten Studie gewonnene Daten zu Catumaxomab zeigen, dass bei < 10 % der Patienten vor der 4. Infusion Anti-Catumaxomab-Antikörper nachgewiesen wurden.
Einen Monat nach der letzten Catumaxomab-Infusion lagen bei 95 % der Patienten Anti-Catumaxomab-Antikörper vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Korjuny eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von malignem Aszites gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Catumaxomab während und nach vier intraperitonealen Infusionen von 10, 20, 50 und 150 Mikrogramm Catumaxomab als 6-stündige Infusion wurde in einer speziellen Studie mit 13 Patienten mit symptomatischer maligner Aszites aufgrund von EpCAM-positiven Karzinomen untersucht.

Catumaxomab war in der Aszitesflüssigkeit und im Plasma nachweisbar. Die Konzentrationen stiegen mit der Anzahl der Infusionen und den angewendeten Dosen bei den meisten Patienten. Die Plasmawerte gingen tendenziell zurück, nachdem nach jeder Dosis ein Höchstwert erreicht worden war.

Resorption

Catumaxomab wird intraperitoneal angewendet und ist daher sofort an der Zielstelle maligner Zellen in der Peritonealhöhle verfügbar.

Verteilung

Nach intraperitonealer Infusion verteilt sich Catumaxomab in der Aszitesflüssigkeit als Wirkort. Der Mittelwert und der Median der C_{max} in der Aszitesflüssigkeit betrugen 7 122 bzw. 3 270 pg/ml.
Nach intraperitonealer Gabe und Bindung an die Zellen in der Peritonealhöhle geht das residuale Catumaxomab in intakter Form in den systemischen Kreislauf über. Die C_{max} im Plasma betrug im geometrischen Mittel 0,5 ng/ml (Spanne 0 bis 2,3), und die Plasma-AUC betrug im geometrischen Mittel 1,7 Tage* ng/ml (Spanne < LLOQ [untere Quantifizierungsgrenze] bis 13,5).
Die Variabilität zwischen den Probanden hinsichtlich der Catumaxomab-Konzentrationen in der Aszitesflüssigkeit und im Plasma war aufgrund des unterschiedlichen Aszitesflüssigkeitsvolumens und der unterschiedlichen Belastung durch maligne Zellen in der Peritonealhöhle hoch.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzungen des punktionsfreien Überlebens in der Studie IP-REM-AC-01

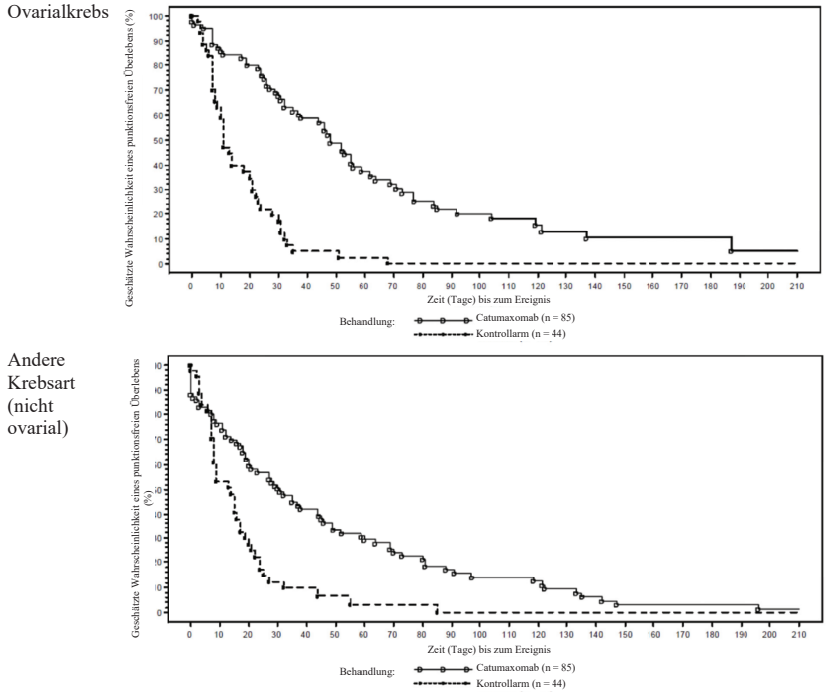


Tabelle 4: Gesamtüberleben in der Studie IP-REM-AC-01

	Parazentese + Catumaxomab (n = 170)	**Parazentese (Kontrollarm)[1] (n = 88)**
Hazard-Ratio (HR)	0,798	
95 %-KI für HR	[0,606; 1,051]	
Überlebensrate nach 6 Monaten	27,5 %	17,1 %
Überlebensrate nach 1 Jahr	11,4 %	2,6 %
Medianes Gesamtüberleben (Tage)	72	71

[1] Crossover-Patienten wurden trotz des Crossovers in die mit Parazentese und Catumaxomab behandelte Gruppe als Kontrollpatienten gezählt; dies betraf 45 von 88 (51 %) Patienten im Kontrollarm.

Biotransformation und Elimination

Die Biotransformation und die Elimination von Catumaxomab sind ähnlich wie bei endogenem IgG, d. h. hauptsächlich über proteolytischen Katabolismus im gesamten Körper. Die Elimination erfolgt nicht primär über die Nieren und die Leber.
Bei systemischem Catumaxomab, d. h. residualem (nicht zielgebundenem) Catumaxomab, das von der Peritonealhöhle in den Kreislauf überging, betrug die apparente terminale Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) im geometrischen Mittel 2,5 Tage (Spanne 0,7 bis 17,5).

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine Studien zu speziellen Patientengruppen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Catumaxomab-Gabe führte in Tiermodellen nicht zu Anzeichen einer anormalen oder arzneimittelassoziierten akuten Toxizität oder zu Anzeichen einer lokalen Unverträglichkeit an der Injektions-/Infusionsstelle. Diese Erkenntnisse sind jedoch aufgrund der hohen Spezies-Spezifität von Catumaxomab von begrenztem Wert.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (E 311)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Verdünnung

Die zubereitete Infusionslösung ist 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 24 Stunden bei einer Temperatur von nicht mehr als 25 °C physikalisch und chemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die gebrauchsfertige Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Typ-I-Glas, silikonisiert) mit Kolbenstopfen (Brombutyl) und Luer-Lock-System (Polypropylen silikonisiert und Polycarbonat) mit Schutzkappe (Brombutyl). Eine Kanüle ist beigefügt.

Korjuny 10 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Fertigspritze enthält 0,1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und ist in einem Karton mit blauem Farbcode verpackt.
Packungsgröße: 3 Fertigspritzen und 5 Kanülen.

Korjuny 50 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Fertigspritze enthält 0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und ist in einem Karton mit rotem Farbcode verpackt.
Packungsgröße: 4 Fertigspritzen und 5 Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Erforderliches Material und Zubehör für die Verdünnung und Gabe von Korjuny:
- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)
- 50-ml-Polypropylen-Spritzen
- Schutzkappe für 50-ml-Polypropylen-Spritzen
- Perfusionsschläuche aus Polyethylen, Innendurchmesser 1 mm, Länge 150 cm
- Infusionsventile / Y-Verbindungen aus Polycarbonat
- Silikonbeschichtete Polyurethan-Katheter
- Präzisionsspritzenpumpe

Verdünnung vor der Anwendung

Korjuny ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung eines geeigneten aseptischen Verfahrens zuzubereiten.
Die Spritzenoberfläche ist nicht steril.

- Das in Tabelle 5 aufgeführte Volumen an Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) wird mit einer 50-ml-Spritze entnommen.
- Ein zusätzlicher Luftpuffer von mindestens 3 ml ist in der 50-ml-Spritze enthalten.
- Die Korjuny-Fertigspritze(n) mit der in Tabelle 5 aufgeführten erforderlichen Stärke visuell auf Fremdpartikel oder Verfärbung prüfen.
- Zum Entfernen der Schutzkappe die Spritze mit der Nadel nach oben halten. Die Schutzkappe kann dann vorsichtig entfernt werden. **Nicht** an der Schutzkappe drehen.
- Die beigefügte Kanüle an der Fertigspritze anbringen und den Nadelschutz abziehen. Für jede Spritze eine neue Kanüle verwenden.
- Die Kanüle wird durch die Öffnung der 50-ml-Spritze eingeführt und in die Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) eingetaucht (Abbildung 2).
  Die Fertigspritze mit Korjuny **nicht** direkt dem Patienten injizieren.
- Der gesamte Inhalt der Fertigspritze wird in die Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) injiziert.
- Der Spritzenkolben darf **nicht** zurückgezogen werden, um die Fertigspritze auszuspülen, andernfalls besteht die Gefahr von Kontamination und Fehldosierung.
- Die vorherigen Schritte werden im Einklang mit Tabelle 5 wiederholt, bis die erforderliche Anzahl an Fertigspritzen in die 50-ml-Spritze injiziert wurde.
- Die 50-ml-Spritze mit einer Schutzkappe schließen und zum Mischen der Lösung vorsichtig schütteln.
- Die Schutzkappe entfernen und etwaige Luftblasen aus der 50-ml-Spritze entfernen.
- Der rote abziehbare Aufkleber, der sich im Kartondeckel befindet („Verdünntes Korjuny. Nur zur intraperitonealen Anwendung."), ist an der 50-ml-Spritze anzubringen. Dabei handelt es sich um eine Sicherheitsmaßnahme, damit Korjuny nur als intraperitoneale Infusion gegeben wird.
- Die 50-ml-Spritze wird in die Infusionspumpe eingesetzt.

Siehe Tabelle 5 und die Abbildung auf Seite 8

Art der Anwendung

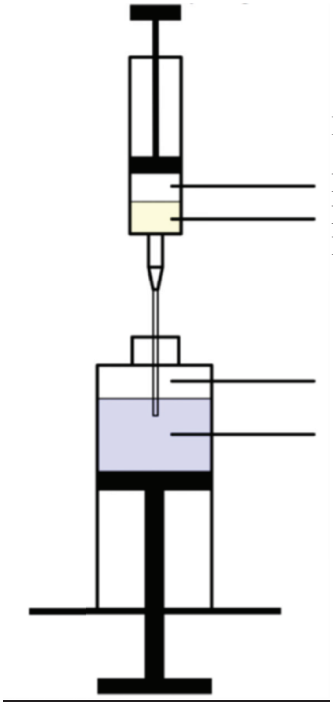
Der Katheter für die intraperitoneale Gabe wird von einem in der intraperitonealen Anwendung erfahrenen Arzt ultraschallgeführt gelegt. Der Katheter wird zur Aszitesdrainage und zur Gabe von verdünnter Korjuny-Infusionslösung und Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet. Es wird empfohlen, dass der Katheter während des gesamten Behandlungszeitraums in der Bauchhöhle verbleibt. Er kann nach Ermessen des behandelnden Arztes am Tag nach der letzten Infusion entfernt werden.

Vor jeder Gabe von Korjuny muss die Aszitesflüssigkeit bis zum Versiegen des spontanen Abflusses oder bis zur Symptombesserung drainiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Anschließend werden vor jeder Gabe von Korjuny 500 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) infundiert, damit sich die Antikörper besser in der Bauchhöhle verteilen.

Die verdünnte Korjuny-Infusionslösung wird intraperitoneal über eine Infusionsdauer von mindestens 3 Stunden über ein Infusionspumpensystem mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit wie folgt gegeben:
- Die angeschlossenen Perfusionsschläuche der Infusionspumpe werden mit der verdünnten Korjuny-Infusionslösung vorbefüllt.
- Der Perfusionsschlauch wird mit der Y-Verbindung verbunden.
- Parallel zu jeder Gabe von Korjuny werden 250 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) über ein Infusionsventil/Y-Verbindung in die Perfusionsleitung des Katheters infundiert.

Tabelle 5: Erforderliche Anzahl an Fertigspritzen und Volumen zur Zubereitung einer Korjuny Lösung zur intraperitonealen Infusion

Infusion/Dosis	Anzahl **10**-Mikrogramm-Fertigspritzen	Anzahl **50**-Mikrogramm-Fertigspritzen	**Gesamt**volumen Korjuny Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)	Endgültiges anwendungsbereites Volumen
1. Infusion/ 10 Mikrogramm	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. Infusion/ 20 Mikrogramm	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. Infusion/ 50 Mikrogramm	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. Infusion/ 150 Mikrogramm	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



- Die Pumpgeschwindigkeit wird entsprechend dem anzuwendenden Volumen und der angesetzten Infusionsdauer von mindestens 3 Stunden angepasst.
- Wenn die 50-ml-Spritze mit der verdünnten Korjuny-Infusionslösung leer ist, wird sie durch eine 50-ml-Spritze ersetzt, die 20 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) enthält, um das Totvolumen in der Perfusionsleitung (etwa 2 ml) unter unveränderten Bedingungen zu entfernen. Die verbleibende Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) kann entsorgt werden.
- Der Katheter ist bis zur nächsten Infusion zu verschließen.
- Am Tag nach der letzten Infusion wird eine Aszitesdrainage durchgeführt, bis der spontane Abfluss versiegt. Anschließend kann der Katheter entfernt werden.

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt