

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Korjuny 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
Korjuny 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Korjuny 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn

Ein áfyllt sprauta inniheldur 10 míkrogrömm af catumaxomabi* í 0,1 ml af lausn, sem jafngildir 0,1 mg/ml.

*rottumúsar blendings IgG2 einstofna mótefni sem framleitt er í rottumúsar blendingsfrumublendings frumulínu

Hjálparefni með þekkta verkun

Ein áfyllt sprauta inniheldur 21,6 míkrogrömm af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Korjuny 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn

Ein áfyllt sprauta inniheldur 50 míkrogrömm af catumaxomabi* í 0,5 ml af lausn, sem jafngildir 0,1 mg/ml.

*rottumúsar blendings IgG2 einstofna mótefni sem framleitt er í rottumúsar blendingsfrumublendings frumulínu

Hjálparefni með þekkta verkun

Ein áfyllt sprauta inniheldur 108 míkrogrömm af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)
Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Korjuny er ætlað til meðferðar í kviðarhol á illkynja skínuholsvökva hjá fullorðnum einstaklingum með krabbamein sem eru jákvæð fyrir viðloðunarsameind þekjufrumu (EpCAM), sem uppfylla ekki skilyrði fyrir frekari altæka krabbameinsmeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Korjuny skal gefið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

EpCAM prófun

EpCAM jákvæðni (≥ 400 EpCAM-jákvæðar frumur/ 10^6 greindar frumur í skínuholsvökva) skal metin með CE-merktri *in vitro* greiningu (IVD) sem samsvarar fyrirhuguðum tilgangi. Ef CE-merkt IVD er ekki tiltæk á að nota aðra gildaða greiningu (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Fyrir gjöf innrennslis í kviðarhol er ráðlagt er að gefa lyf til að fyrirbyggja einkenni boðefnafárs, þ.m.t. verkjalyf, hitalækkandi lyf og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (sjá kafla 4.4 og 5.1). Aukaverkanir af meðferð með catumaxomabi skal meðhöndla samkvæmt lækisfræðilegum ábendingum og í samræmi við hefðbundna meðferð.

Skammtaáætlun Korjuny samanstendur af 4 innrennslum í kviðarhol sem talin eru upp í töflu 1.

Tafla 1 Korjuny skammtaáætlun

Númer innrennslis	Skammtur	Dagur
1	10 mikrógrömm	0
2	20 mikrógrömm	3
3	50 mikrógrömm	7
4	150 mikrógrömm	10

Sjúklingar skulu vera undir nánu eftirliti lækis í að minnsta kosti 24 klst. eftir fyrsta Korjuny innrennslid. Hugsanlegt er að sjúklingar þurfi að dvelja á sjúkrahúsi í a.m.k. 6 klst. eða lengur eftir innrennslid með skömmunum af Korjuny sem eftir eru, allt eftir mati meðferðarlækisins, til að tryggja öryggi sjúklingsins.

Til að lágmarka hættu á aukaverkunum má lengja bilið á milli innrennslisdaga ef þörf krefur, allt eftir mati meðferðarlækisins. Heildarmeðferðartímabilið skal ekki vera lengra en 21 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarástærsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarástærsemi. Sjúklingar með verulega skerta lifrarástærsemi og/eða meinvörp í meira en 70% af lifrinni og/eða segamyndun/stíflu í portæð hafa ekki verið rannsakaðir. Aðeins skal íhuga að meðhöndla þessa sjúklinga með Korjuny að loknu ítarlegu mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnarástærsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnarástærsemi. Sjúklingar með miðlungs eða verulega skerta nýrnarástærsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Aðeins skal íhuga að meðhöndla þessa sjúklinga með Korjuny að loknu ítarlegu mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Korjuny hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Korjuny má aðeins gefa með innrennslis í kviðarhol.

Korjuny má ekki gefa með stökum skammti í kviðarhol eða neinni annarri íkomuleið. Sjá upplýsingar um gegnflæðiskerfið sem á að nota í kafla 6.5.

Korjuny á að gefa með jöfnum hraða með innrennslis í kviðarhol á a.m.k. 3 klst. Í klínískum rannsóknum var lagt mat á innrennslitímanna 3 klst. og 6 klst. Íhuga má að gefa fyrsta skammtinn af 4

með innrennsli á 6 klst., allt eftir heilsufari sjúklingsins.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er gefið

Fyrir gjöf Korjuny er innrennslisþykkið, lausnin þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Þynnta KORJUNY innrennslislyfið, lausnin er gefin með innrennsli í kviðarhol á jöfnum hraða með notkun á viðeigandi dælukerfi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir músaprótínnum (rottu og/eða músa).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Korjuny má ekki gefa með stökum skammti eða neinni annarri íkomuleið en með gjöf í kviðarhol.

Einkenni boðefnafárs (cytokine release syndrome, CRS)

Þar sem losun bólgumyndandi og frumudrepani boðefna er hafin með bindingu catumaxomabs við ónæmis- og æxlisfrumur, hefur verið tilkynnt um klínísk einkenni tengd boðefnafári við og eftir gjöf catumaxomabs, þar með talið hita, lágrýsting, maga- og garnaeinkenni, höfuðverk, vöðvaverki, liðverki, hraðtakt, kuldaþroll, einkenni frá öndunarfærum, einkenni í húð og þreytu.

Þrátt fyrir forlyfjagjöf (sjá kafla 4.2 og 5.1) geta sjúklingar fengið CRS eins og lýst er hér að ofan með styrk allt að stigi 4 (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust læknishjálpar ef einkenni CRS koma fram á einhverjum tímapunkti. Meðhöndla á CRS samkvæmt læknisfræðilegum ábendingum og í samræmi við hefðbundna meðferð.

Heilkenni almennra bólguviðbragða (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

Tilkynnt hefur verið frá einstökum tilvikum SIRS (með samhliða hita, aukinni hjartsláttar- og öndunartíðni og óeðlilegum hvítkornafjölda) meðan á meðferð með catumaxomabi stendur og að henni lokinni. Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust læknishjálpar ef einkenni SIRS koma fram á einhverjum tímapunkti. SIRS á að meðhöndla samkvæmt læknisfræðilegum ábendingum og í samræmi við hefðbundna meðferð.

Bráðar sýkingar

Þegar tilteknir þættir hafa áhrif á ónæmiskerfið, einkum bráðar sýkingar, er gjöf catumaxomabs ekki ráðlögð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um sýkingu, fyrir og eftir gjöf Korjuny, og veita þeim viðeigandi meðferð.

Aðstæður sem hafa áhrif á blóðflæðilegt ástand sjúklinga

Viðeigandi læknisfræðileg meðferð með fráveitu skinuholsvökva er forsenda meðferðar með Korjuny til að tryggja stöðuga blóðrásar- og nýrnastarfsemi. Slík meðhöndlun þarf í það minnsta að fela í sér fráveitu skinuholsvökva, allt þar til sjálfkrafa flæði stöðvast eða það dregur úr einkennum.

Meta þarf blóðrúmmál, prótín í blóði, blóðþrýsting, púls og nýrnastarfsemi fyrir hvert innrennsli með Korjuny. Meðhöndla þarf ástand eins og blóðmagnsþurrð, blóðprótínlækkun, lágrýsting, blóðrásarbilun og bráða skerðingu á nýrnastarfsemi fyrir hvert Korjuny innrennsli.

Lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Skammvinn hækkun á lifrargildum eftir innrennsli með catumaxomabi kom fram í klínískum rannsóknum, sem gekk til baka hjá meirihluta sjúklinga stuttu eftir að síðasta catumaxomab innrennslinu lauk. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur lifrarskaði af völdum lyfs (drug induced liver injury, DILI) eða lifrabólga komið fram við meðferð með catumaxomabi, sem getur hugsanlega leitt til banvænnar lifrabilunar. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með Korjuny með tilliti til merkja um klínískt marktækar hækkanir á lifrargildum.

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi og/eða meinvörp í meira en 70% af lifrinni og/eða segamyndun/stíflu í portæð hafa ekki verið rannsakaðir. Aðeins skal íhuga að meðhöndla þessa sjúklinga með catumaxomabi að loknu ítarlegu mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf catumaxomabs fer ekki fram um nýru. Sjúklingar með miðlungs eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir. Aðeins skal íhuga að meðhöndla þessa sjúklinga með Korjuny að loknu ítarlegu mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 5.2).

Kviðverkir

Algengt var að tilkynnt væri um kviðverk sem aukaverkun. Slík skammvinn áhrif eru talin vera að hluta til af völdum lyfjagjafar í kviðarhol.

Eftirlit

Ráðlagt er að hafa nægt eftirlit með sjúklingnum að loknu innrennsli með Korjuny, með nánú eftirliti lækis í að minnsta kosti 24 klst. eftir fyrsta innrennslið af Korjuny og í að minnsta kosti 6 klst. eftir síðari innrennsli.

Færni og líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Í lykilrannsókninni IP-REM-AC-01 voru sjúklingar með Karnofsky-færnistig < 60 og BMI < 17 eða > 40 kg/m² ekki rannsakaðir. Meðferðarlæknir tekur ákvörðun um meðferð með Korjuny hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingakort

Læknirinn þarf að ræða við sjúklinginn um áhættuna af meðferð með Korjuny. Afhenda á sjúklingnum sjúklingakortið og ráðleggja honum að hafa það alltaf meðferðis. Í sjúklingakortinu er algengum einkennum CRS og SIRS lýst og gefnar leiðbeiningar um hvenær sjúklingurinn skuli leita lækis.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 21,6 míkrogrömm af pólýsorbit 80 í hverri 10 míkrogramma áfylltri sprautu af Korjuny og 108 míkrogrömm af pólýsorbit 80 í hverri 50 míkrogramma áfylltri sprautu af Korjuny. Pólýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Magnið af natríum sem gefið er í hverju innrennsli er meira en það sem er í lyfinu vegna þess að þykkið er þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Fyrir hverja gjöf Korjuny eru gefin 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til viðbótar og samhliða hverri gjöf Korjuny eru gefin 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Sjá kafla 6.6.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Korjuny er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun catumaxomabs á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Korjuny er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort catumaxomab/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Korjuny.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif catumaxomabs á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Korjuny hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum sem fá innrennslistengd einkenni skal ráðlagt að aka ekki eða nota vélar fyrr en einkennin hafa gengið til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru hiti (62%), kviðverkir (42%), ógleði (41%) og uppköst (38%). Alvarlegustu aukaverkanirnar eru heilkenni almennra bólguviðbragða og lifrabilun.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru fengnar úr samþættri öryggisgreiningu á 11 rannsóknum, þar á meðal 4 rannsóknum hjá sjúklingum með illkynja skínuholsvökva og 7 rannsóknum hjá sjúklingum með ýmis önnur krabbamein. Þar á meðal eru gögn úr slembiraðaða aðalrannsóknartímabilinu með samanburði úr lykilrannsókninni IP-REM-AC-01. Af 517 sjúklingum sem teknir voru með í greininguna fengu 293 sjúklingar catumaxomab í kviðarhol með 6 klst. innrennsli og 224 sjúklingar fengu catumaxomab í kviðarhol með 3 klst. innrennsli.

Í töflu 2 eru aukaverkanir taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðnihópar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem eru á meðferð með

catumaxomabi

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Sýking
	Sjaldgæfar	Þruska, húðsýking, herslisroðapöt*, áblásturssótt*, staðbundin sýking*, lungnabólga*, þvagfærasýking*
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, hvítfrumnafjölgun, eítílfrumnafæð
	Sjaldgæfar	Storkukvilli*, hvítfrumnafæð*, daufkýrningafæð*, blóðflagnafæð*, blóðflagnafjölgun
Ónæmiskerfi	Mjög algengar	Boðefnafár**
	Algengar	Heilkenni almennra bólguviðbragða, ofnæmi*
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst, vessapurrð, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðalbúminlækkun, blóðsykurshækkun*, blóðkalsíumlækkun*, blóðprótínlækkun*
	Sjaldgæfar	Vökvasöfnun*, blóðsykurslækkun, ofþorsti, magnesíumlækkun*
Geðræn vandamál	Algengar	Kviði*
	Sjaldgæfar	Æsingur, þunglyndi*
Taugakerfi	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Yfirlið, skjálfti, náladofi, krampi*, svefnhöfgi, útlægur skyntaugakvilli*, fjöltaugakvilli*, bragðtruflun*
Augu	Sjaldgæfar	Óskýr sjón*
Eyru og vöndarhús	Sjaldgæfar	Svimi*
Hjarta	Algengar	Hraðtaktur
	Sjaldgæfar	Skútahraðtaktur, hjartsláttarónot*, hjartsláttaróregla*, hjartabilun*
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, lágþrýstingur, andlitsroði, hitakóf*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði*, súrefnisskortur, skínuholsvökvi*
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek, brátt andnauðarheilkenni*, berkjukrampi*, hósti*, hiksti*, lungnaíferð*, verkur í koki og barkakýli, andnauð*, öndunarbílun*, mäs*, öngljóð*
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur
	Algengar	Óþægindi í kvið, uppþemba, verkur í efri hluta kviðar, vélindabakflæði, garnastífluvottur, vindgangur*
	Sjaldgæfar	Krampar í kvið, munnþurrkur, garnalömunarstífla, skert magatæming, stífleiki í kvið*, skínuholsvökvi*, skeifugarnarbakflæði*, magasjúkdómur*, vanhreyfni í meltingarvegi*, brjóstsviði*, skínubólga*, klígja*, stífla í smáþörmum*, óþægindi í maga*, verkur í neðri hluta kviðar, blóðuppköst*, munnbólga*

Lifur og gall	Algengar	Gallrauðadreyri, gallrásabólga*
	Sjaldgæfar	Frumueyðandi lifrabólga***, lifrabilun****, gallteppa*, óeðlileg lifrarstarfsemi*, eitrunarlifrabólga*, gula*
Húð og undirhúð	Algengar	Ofnæmishúðbólga, útbrot, roði, ofsvitnun, kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, ofsakláði, roði í lófa*, kláðaútbrot*, húðviðbrögð
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Bakverkir, vöðvaverkir, liðverkir*
	Sjaldgæfar	Beinverkir, verkir í síðu*, stoðkerfisverkir*, verkir í útlimum*
Nýru og þvaggæði	Algengar	Blóðmiga, prótínmiga*
	Sjaldgæfar	Þvaglátstregða*, hvítfrumnamiga, þvagþurrð*, nýrnabilun*, bráð nýrnabilun*, nýrnaþverkur*
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Verkur í grindarholi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti, kuldahrollur, þreyta, verkur
	Algengar	Þröttleysi*, bólga, bjúgur, brjóstverkur, flensulík veikindi*, lasleiki*, útlímabjúgur*
	Sjaldgæfar	Bólga á notkunarstað, verkur á holleggsstað, snemmbúin sedda*, útferð úr æð, kuldatilfinning*, hitatilfinning*, viðbrögð á stungustað*, slímhúðarbólga*, þorsti, roði á holleggsstað*, versnandi líkamlegt ástand*
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun á C-viðbragðsnæmu prótíni
	Algengar	Hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, hækkun á líkamshiti, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, lækkun á blóðrauða, fjölgun dauðkyrninga, lækkun heildarprótíns, þyngdartap, fjölgun hvítra blóðkorna, blóðkreatínínhækkun*, blóðkalíumlækkun*, hækkun lifrarensíma*, hækkun prókalsítóníns*, hækkun þvagefnis í blóði, hækkun amýlase í blóði*, hækkun kreatínínfosfókínase í blóði*, blóðflagnafjölgun*
	Sjaldgæfar	Hækkun á tengdum gallrauða, lækkun á líkamshita, minnkuð súrefnismettun, transamínasahækkun, hækkun á fíbrínógeni í blóði*, lækkun á járni í blóði*, hækkun á laktat dehydógenasa í blóði*, hækkun á blóðþrýstingur*, frumur í þvagi*, hækkun lifrarensím, lækkun á blóðkornahlutfalli, hækkun á lípasa*, óeðlileg lifrarpróf*, fækkun rauðra blóðkorna*, úróbilín í þvagi, þvag jákvætt fyrir hvítum blóðkornum*, lengdur virkjaður tromboplastíními*, blóðklóríðlækkun*, blóðnatríumlækkun*, hækkun á þvagsýru í blóði*, hækkun á INR (international normalised ratio)*

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Fylgikvillar samgötunar*, verkur í aðgerð*, sáraopnun*
--	------------	--

- * Aukaverkanir merktar með stjörnu eru teknar með vegna þess að n=7 rannsóknir hafa verið teknar með fyrir aðrar ábendingar en illkynja skínuholsvökva (t.d. hjá krabbameinssjúklingum sem gangast undir læknaði skurðaðgerð og gjöf catumaxomabs í aðgerð)
- ** n=7 tilvik boðefnafárs (CRS) voru sérstaklega tilkynnt sem tilvikahugtök hjá 6 af 517 sjúklingum sem allir fengu meðferð með catumaxomabi í þeim 11 rannsóknum sem teknar voru með í greininguna (tíðniflokkur „algengar“). Engu að síður er tíðni boðefnafárs sem sýnd er í töflunni hér að ofan byggð á afturskyggnu greiningunni á CRS sem byggð var á reikniriti, sem notuð var í lykilrannsókninni IP-REM-AC-01 þar sem reikniritið tók tillit til greininga á CRS sem og samsetningu einkenna eins og hita, lágrýstings, einkenna frá meltingarfærum, höfuðverks, vöðvaverkja, liðverkja, hraðtakts, kuldahrolls, einkenna frá öndunarfærum, húðeinkennum og þreytu.
- *** n=3 tilvik frumueyðandi lifrabólgu voru tilkynnt hjá 3 þátttakendum, hins vegar voru 2 tilvik væg, miðlungs í einu tilviki og ekkert tilvikanna 3 var metið sem alvarlegt.
- **** n=5 tilvik lifrabilunar voru tilkynnt hjá 3 þátttakendum, öll tilvikin voru miðlungs og ekkert tilvikanna var metið sem alvarlegt. Flest þessara tilvika fólust í hækkuðum rannsóknarstofugildum fyrir lifur/lifur og gall.

Lýsing á völdum aukaverknum

Boðefnafár

Boðefnafár (CRS), greint út frá dæmigerðum einkennum CRS (hiti, lágrýstingur, einkenni frá meltingarfærum, höfuðverkur, vöðvaverkir, liðverkir, hraðtakur, kuldahrollur, einkenni frá öndunarfærum, húðeinkennum og þreyta) með náin tengsl í tíma (hiti og að minnsta kosti 2 aukaverkanir til viðbótar á 4 daga tímabili). Við framkvæmd lykilrannsóknarinnar fengu 72% sjúklinga sem voru útsettir fyrir catumaxomabi (ISS2) a.m.k. eina aukaverkun sem metin var sem dæmigert einkenni CRS, við eða innan eins dags frá innrennsli catumaxomabs. Þar sem greiningin var afar ósértæk voru gögn úr lykilrannsókninni endurgreind í samræmi við reiknirit sem byggir á núverandi skilgreiningum og leiðbeiningum fyrir CRS. Samkvæmt endurgreiningunni fengu 23% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með catumaxomabi CRS á aðalrannsóknartímabilinu eða víxlunartímabilinu í klínísku II/III. stigs lykilrannsókninni.

Í flestum tilfellum var CRS af CTCAE stigi 1 eða 2. Af 41 grunuðu CRS tilvikum voru 3 af stigi 1, 27 af stigi 2, 10 af stigi 3 og 1 af stigi 4. Hægt er að draga úr eða forðast einkenni boðefnafárs með forlyfjameðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Heilkenni almennra bólguviðbragða (SIRS)

Tilkynnt var um SIRS (með samhliða hita, hækkaðri hjartsláttar- og öndunartíðni og óeðlilegum hvítkornafjölda) hjá 2 af 203 sjúklingum sem voru útsettir fyrir catumaxomabi í lykilrannsókninni (157 á aðalrannsóknartímabilinu, 46 eftir víxlun frá samanburði yfir í catumaxomab). Báðir sjúklingarnir voru með SIRS á stigi 4, sem krafðist innlagnar á sjúkrahús/lengingu á sjúkrahúsdvöl og leiddi til þess að meðferð var hætt.

Kviðverkir

Á aðalrannsóknartímabili lykilrannsóknarinnar var tilkynnt um kviðverk sem aukaverkun hjá 38,9% sjúklinga, sem náði stigi 3 eða hærra hjá 8,9% sjúklinga en gekk til baka við einkennameðferð.

Rannsóknarstofugildi fyrir lifur

Algennt var að skammvinn hækkan á lifrarentímum (alanín transamínasi [ALAT], aspartat transamínasi [ASAT], alkalískur fosfatasí [ALP], gamma-glútamýl transferasí [GGT]) og heildargallrauða kæmi fram eftir gjöf catumaxomabs. Almenn séð reyndust breytingar á rannsóknarstofugildum ekki klínískt mikilvægar og höfðu yfirleitt gengið til baka að upphafsgildi við lok meðferðar. Í klínísku II/III. stigs lykilrannsókninni fengu 12 sjúklingar (5,6%) sem meðhöndlaðir voru með catumaxomabi hækkan á ALAT > 3 × efri eðlileg mörk (ULN) í tengslum við hækkan á gallrauða > 2 × ULN. Gildin héldu áfram að hækka hjá 2 af 12 sjúklingum eftir að innrennslinu var lokið en hjá 10 af 12 sjúklingum var hækkanin afturkræf og hafði tilhneigingu til að ganga til baka skömmu eftir síðasta innrennsli catumaxomabs. Aðeins þarf að íhuga frekari greiningu eða meðferð ef um er að ræða klínískt mikilvæga eða viðvarandi hækkan.

Lengd innrennslis

Gögn um 3-klst. innrennslitíma catumaxomabs eru tiltæk úr rannsóknum á illkynja skínuholsvökva

og rannsóknum á öðrum krabbameinsábendingum, einkum krabbameini í eggjastokkum og krabbameini í maga. Öryggi catumaxomabs fyrir 3 klst. og 6 klst. innrennslistímana er almennt sambærilegt hvað varðar eðli, tíðni og alvarleika aukaverkana. Aukin tíðni tiltekinna aukaverkana kom í ljós í tengslum við 3 klst. lyfjagjöf, þar á meðal kuldaþrollur og lágþrýstingur (stig 1 eða 2), niðurgangur (öll stig), þreyta (stig 1 eða 2), blóðleysi (öll stig) og skínuholsvökvi (stig 1 eða 2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gjöf á stærri fyrirhuguðum skömmtnum af catumaxomabi voru metnir í rannsóknum með hækkun skammta, allt að stökum meðferðarlotum með catumaxomabi sem námu 10-20-50-200-200 míkrogrömmum. Á heildina litið voru áhrif sem komu fram við gjöf á stærri en áætluðum skammti af catumaxomabi í samræmi við þekktar aukaverkanir sem tengjast gjöf og verkunarhætti lyfsins. Rannsóknarstofugildi, einkum breytingar á lifrargildum, sýndu skammvinnar hækkunir sem voru skammtaháðar og höfðu tilhneigingu til uppsöfnunar.

Meðferð

Ekkert mótlyf gegn catumaxomabi er fáanlegt. Ef um ofskömmtnun er að ræða skal hefja einkennameðferð samkvæmt mati læknis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX03

Verkunarháttur

Catumaxomab er þrívirkur einstofna rottu-músa blendingsmótefni sem er sérstaklega beint gegn viðloðunarsameind þekjufrumu (EpCAM) og CD3 mótefnavakanum. EpCAM mótefnavakinn er tjáður á flestum krabbameinum, sérstaklega þekjuvefskrabbameinum. CD3 er tjáður á þroskuðum T-frumum sem hluti af T-frumu viðtakanum. Þriðja virka bindisetið á Fc-svæði catumaxomabs auðveldar víxlverkun við aukaónæmisfrumur í gegnum Fc-gamma viðtaka. Æxlisfrumur, T-frumur og aukaónæmisfrumur komast í návígi við catumaxomab vegna bindieiginleika þess. Þar með myndast samstillt ónæmisverkun gegn æxlisfrumum sem felur í sér mismunandi verkunarhátt eins og virkjun T-frumna, T-frumumiðlað dráp í gegnum bútar-/gatarakerfið (granzyme/perforin system), mótefnaháð frumumiðlað dráp (ADCC), hjástóðarháð frumueiturhrif (complement-dependent cytotoxicity, CDC) og agnaát. Þetta hefur í för með sér eyðileggingu á æxlisfrumum í kviðarholi og útilokar þar með aðalorsök illkynja skínuholsvökva.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á æxlishefjandi virkni catumaxomabs *in vitro* og *in vivo*. Árangursríkt catumaxomab-miðlað dráp á æxlisfrumum *in vitro* kom í ljós fyrir markfrumur með litla og mikla tjáningu á EpCAM mótefnavaka, óháð tegund frumæxlisins. Æxlishefjandi virkni catumaxomabs *in vivo* var staðfest í ónæmisfræðilega skertu músalíkani af eggjastokkakrabbameini, þar sem þróun

æxlisins var seinkað með meðferð í kviðarhol með catumaxomabi og einkjarna frumum úr útæðablóði manna.

Verkun

Verkun catumaxomabs var metin í einni II/III. stigs klínískri rannsókn. Enginn sjúklingur af öðrum uppruna en hvítum tók þátt í klínísku rannsókninni.

IP-REM-AC-01

Tveggja arma, slembiröðuð, opin, II/III. stigs klínísk lykilrannsókn hjá 258 sjúklingum með illkynja skínuholsvökva með einkennum af völdum EpCAM-jákvæðra krabbameina, þar af var 170 slembiraðað til að fá catumaxomab meðferð. Tilvist EpCAM-jákvæðra frumna í skínuholsvökva var metin með ónæmisvefjaefnagreiningu (IHC). Sjúklingar uppfylltu skilyrði til þátttöku ef skínuholsvökvi innihélt ≥ 400 EpCAM-jákvæðar frumur/ 10^6 greindar frumur í skínuholsvökva. Í rannsókninni var gerður samanburður á ástungu ásamt catumaxomabi samanborið við ástungu eina sér (samanburður).

Catumaxomab var gefið sjúklingum þegar hefðbundin meðferð var ekki í boði eða ekki lengur möguleg og sem voru með Karnofsky-færnistig að minnsta kosti 60. Catumaxomab var gefið með fjórum innrennslum í kviðarhol með skammtahækkun sem nam 10, 20, 50 og 150 míkrógrömmum á degi 0, 3, 7 og 10, talið í sömu röð. Á innrennslisdögum (dögum 0, 3, 7, 10) dvöldu sjúklingarnir á sjúkrahúsi í að minnsta kosti 24 klst. (sjá kafla 4.2).

Af slembiröðuðu sjúklingunum ($n = 258$), voru 79% sjúklinga kvenkyns (100% í hópnum með krabbamein í eggjastokkum, 59% í hópnum með krabbamein sem ekki var í eggjastokkum). Meðalaldur var 58,5 ár í hópnum með krabbamein í eggjastokkum og 58,8 ár í hópnum með krabbamein sem ekki var í eggjastokkum. Alls voru 99% sjúklinganna af hvíta kynþættinum. Algengustu tegundir krabbameins í hópnum með krabbamein sem ekki var í eggjastokkum voru magakrabbamein (51%), þar á eftir brjóstakrabbamein (10%); aðrar tegundir krabbameins (í ristli, brisi, lungum, legslímu, á öðrum stöðum) voru hver um sig til staðar hjá $< 10\%$ sjúklinga í hópnum með krabbamein sem ekki var í eggjastokkum.

Í rannsókninni var aðalendapunktur verkunar lifun án ástungu á slembiraðaða aðalrannsóknartímabilinu með samanburði, sem var samsettur endapunktur skilgreindur sem tíminn þar til fyrst var þörf fyrir að fjarlægja skínuholsvökva með ástungu eða dauða, hvort sem kom fyrst. Niðurstöður fyrir lifun án ástungu eru sýndar í töflu 3. Kaplan-Meier mat á lifun án ástungu kemur fram á mynd 1.

Tafla 3 Verkunarniðurstöður (lifun án ástungu) í rannsókn IP-REM-AC-01

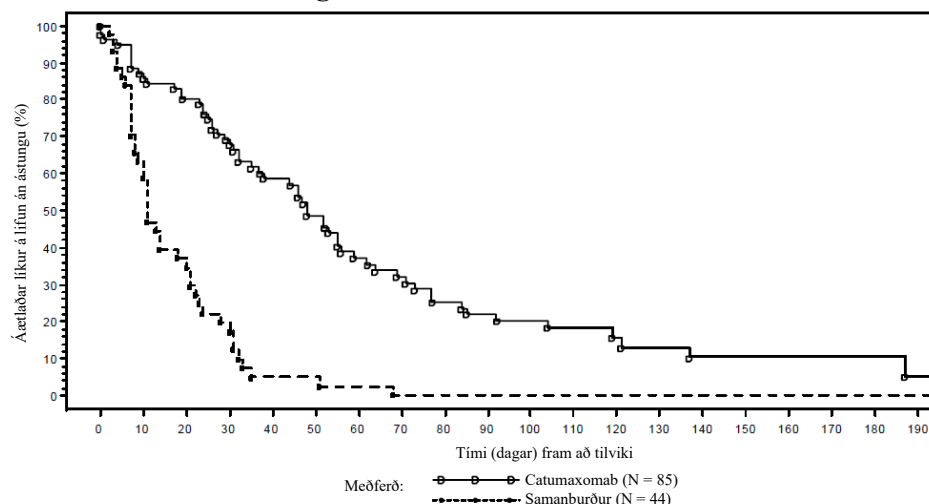
	Krabbamein í eggjastokkum		Krabbamein sem er ekki í eggjastokkum	
	Catumaxomab	Samanburður	Catumaxomab	Samanburður
Sjúklingar, n	85	44	85	44
Sjúklingar með tilvik, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dagar], miðgildi	48	11	30	14
95% CI	37; 59	9; 20	20; 45	8; 17
p-gildi (log-rank próf)	$< 0,0001$		$< 0,0001$	
HR (95% CI)	Ekki reiknað		Ekki reiknað	

Sjúklingar sem luku rannsókninni án ástungu við áætluð lok rannsóknar voru skoraðir (censored) daginn sem áætlaðri rannsókn lauk. Sjúklingar sem hættu rannsókninni eftir slembiröðun en fyrir endapunkt ástungu eða dauða voru skoraðir daginn sem meðferð var hætt of snemma.

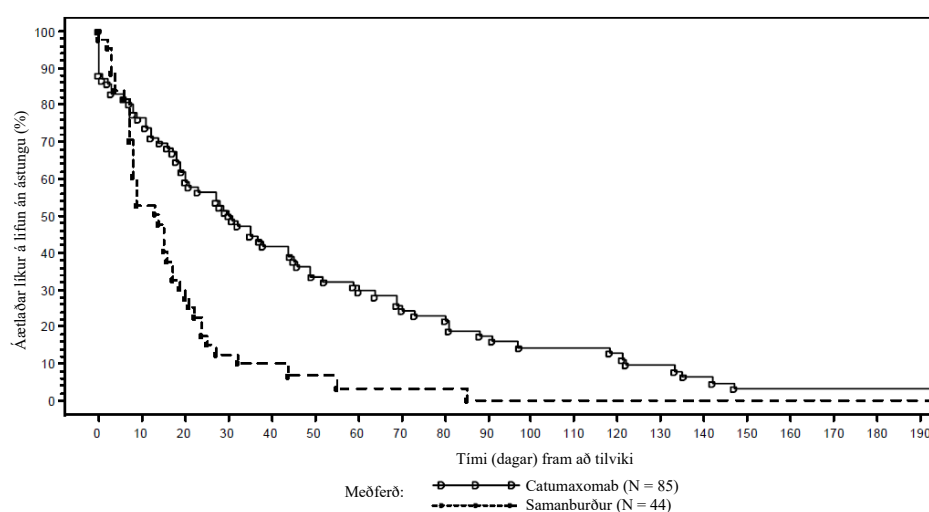
HR: Áhættuhlutfall, PuFS: lifun án ástungu

Mynd 1 Kaplan-Meier mat á lifun án ástungu í rannsókn IP-REM-AC-01

Krabbamein í
eggjastokkum



Krabbamein sem er
ekki í
eggjastokkum



Í samanburði við ástungu eina sér (samanburður) lengdi meðferð með ástungu og catumaxomabi lifun án ástungu hjá sjúklingum með illkynja skínholtsvökva vegna EpCAM-jákvæðra krabbameinsæxla um 11 til 48 daga hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum og um 14 til 30 daga hjá sjúklingum með krabbamein sem ekki var í eggjastokkum.

Eftir að aðalrannsóknartímabilinu lauk var haft eftirlit með sjúklingum út ævina til að meta heildarlifun. Sjúklingar sem fengu ástungu (samanburður) gátu skipt yfir í meðferð með ástungu og catumaxomabi eftir að aðalrannsóknartímabilinu var lokið, engu að síður voru þessir sjúklingar taldir sem samanburðarsjúklingar þrátt fyrir víxlunina. Engin versnun varð á heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu ástungu og catumaxomab samanborið við sjúklinga sem fengu ástungu (tafla 4).

Tafla 4 Heildarlifun í rannsókn IP-REM-AC-01

	Ástunga + catumaxomab (N = 170)	Ástunga (samanburður) ¹ (N = 88)
Áhættuhlutfall (HR)	0,798	
95% CI fyrir HR	[0,606; 1,051]	
6 mánaða lifunarhlutfall	27,5%	17,1%
1 árs lifunarhlutfall	11,4%	2,6%
Miðgildi heildarlifunar (dagar)	72	71

¹ Víxlaðir sjúklingar voru taldir sem samanburðarsjúklingar þrátt fyrir að hafa skipt yfir í meðferð með ástungu og catumaxomabi, um var að ræða 45 af 88 (51%) sjúklingum í samanburðarhópnum.

Ónæmissvörun

Myndun mótefna gegn catumaxomabi eru eðlislæg áhrif af einstofna músamótefnum. Gögn um catumaxomab úr lykilrannsókninni sýna að < 10% sjúklinga voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn catumaxomabi fyrir innrennsli 4.

Mótefni gegn catumaxomabi voru til staðar hjá 95% sjúklinga einum mánuði eftir síðasta catumaxomab innrennslið.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Korjuny hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja skínuholsvökva (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf catumaxomabs, við og að loknum fjórum innrennslum í kviðarhol með 10, 20, 50 og 150 míkrogrömmum af catumaxomabi með innrennsli á 6 klst., voru rannsökuð í sérstakri rannsókn hjá 13 sjúklingum með illkynja skínuholsvökva með einkennum af völdum EpCAM-jákvæðra krabbameina.

Catumaxomab var greinanlegt í skínuholsvökva og í plasma. Þéttin jókst með fjölda innrennsla og skammta sem gefnir voru hjá flestum sjúklingum. Plasmaþéttin hafði tilhneigingu til að lækka eftir að hámarksþéttin var náð eftir hvern skammt.

Frásög

Catumaxomab er gefið í kviðarhol og er því strax tiltækt á marksvæði fyrir illkynja frumur í kviðarholi.

Dreifing

Við innrennsli í kviðarhol dreifist catumaxomab í skínuholsvökva sem er verkunarstaðurinn. Meðal- og miðgildi C_{max} fyrir skínuholsvökva voru 7.122 og 3.270 pg/ml, talið í sömu röð.

Eftir gjöf í kviðarhol og bindingu við markfrumur í kviðarholi berast leifarnar af catumaxomabi út í útæðablóðrásina í óskertu formi. Margfeldismeðaltal C_{max} í plasma var 0,5 ng/ml (á bilinu 0 til 2,3) og margfeldismeðaltal AUC í plasma var 1,7 dagur* ng/ml (á bilinu < LLOQ (neðri magngreiningarmörk) til 13,5).

Breytileiki á milli þátttakenda hvað varðar magn skínuholsvökva og catumaxomabs í plasma var mikill, vegna breytilegs rúmmáls skínuholsvökva og illkynja frumubyrði í kviðarholi.

Umbrot og brotthvarf

Umbrot og brotthvarf catumaxomabs er svipað og fyrir innrænt IgG, þ.e.a.s. fyrst og fremst fyrir tilstilli prótínsundrandi sundrunarferlis í öllum líkamanum en byggir ekki fyrst og fremst á brotthvarfi um nýru og lifur.

Hvað varðar altækt catumaxomab, þ.e. leifar (ekki markbundið) catumaxomabs sem bárust í blóðrásina frá kviðarholinu, þá var loka margfeldismeðaltal fyrir helmingunartíma brotthvarfs úr plasma ($t_{1/2}$) 2,5 dagar (á bilinu 0,7 til 17,5).

Sérstakir sjúklingahópar

Engar rannsóknar hafa verið gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gjöf catumaxomabs í dýralíkönunum leiddi ekki til óeðlilegra eða lyfjatengdra bráðra eiturvekana eða staðbundins óþols á stungu-/innrennslisstað. Hins vegar hafa þessar niðurstöður takmarkað gildi vegna mikillar tegundarsérstæði catumaxomabs.

Rannsóknir á eiturvekanir eftir endurtekna skammta, eiturvekunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturvekunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat (E331)
Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir þynningu

Blandaða innrennslislyfið, lausnin er eðlisfræðilega og efnafræðilega stöðug í 48 klst. við 2 °C til 8 °C og í 24 klst. við hita sem er ekki hærri en 25 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust, er geymslutími þess og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og á almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Áfyllt sprauta (gler af tegund I, sílíkonhúðuð) með stimpiltappa (brómóbútýlgúmmí) og luer-læsingakerfi (sílíkonhúðuð pólýprópýlen og pólýkarbónat), með loki á endanum (brómóbútýlgúmmí). Holnál fylgir með.

Korjuny 10 míkrógrömm innrennslisþykkni, lausn

Áfyllta sprautan inniheldur 0,1 ml af þykkni, lausn og er pakkað í öskju með bláum litakóða.
Pakkningastærð: 3 áfylltar sprautur og 5 holnálar

Korjuny 50 míkrógrömm innrennslisþykkni, lausn

Áfyllta sprautan inniheldur 0,5 ml af þykkni, lausn og er pakkað í öskju með rauðum litakóða.
Pakkningastærð: 4 áfylltar sprautur og 5 holnálar

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áfyllta sprautan er eingöngu einnota.

Efni og búnaður sem nota þarf við þynningu og gjöf Korjuny:

- natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- 50 ml pólýprópýlen sprautur
- lok fyrir 50 ml pólýprópýlen sprautur
- pólýetýlen gegnflæðisslanga sem er 1 mm að innra þvermáli og 150 cm að lengd
- pólýkarbónat innrennslislokar / Y-tengi
- sílíkonhúðaðir pólýúretan holleggir
- nákvæm gegnflæðisdæla

Þynning fyrir lyfjagjöf

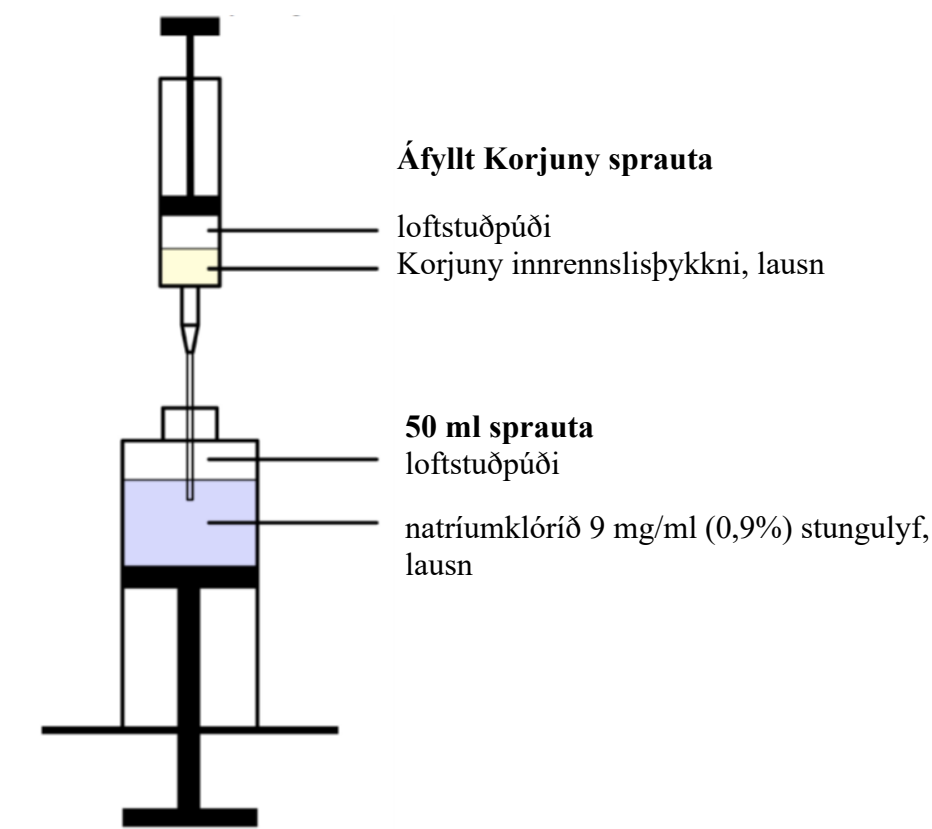
Heilbrigðisstarfsmaður á að blanda Korjuny að viðhafðri viðeigandi smitgát.

Ytra yfirborð áfylltu sprautunnar er ekki sæft.

- Rúmmálið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem fram kemur í töflu 5 er dregið upp með 50 ml sprautu.
- Viðbótarmagn af loftstuðpúða (air buffer) allt að 3 ml fylgir með 50 ml sprautunni.
- Áfyllta Korjuny sprautan(urnar) í styrkleikanum sem fram kemur í töflu 5 hér fyrir neðan er skoðuð með tilliti til aðskotaagna eða mislitunar.
- Lokið á enda áfylltu sprautunnar er fjarlægt varlega á meðan endi sprautunnar vísar upp á við. **Ekki má** snúa lokið af eða snúa því.
- Meðfylgjandi holnál er fest við áfylltu sprautuna og nálarhlífin fjarlægð. Notaðu nýja holnál fyrir hverja sprautu.
- Holnálninni er stungið í gegnum opið á 50 ml sprautunni þannig að holnálin fari á kaf í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (mynd 2). **Ekki má** gefa sjúklingi áfylltu Korjuny sprautuna beint.
- Öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfið, lausnina.
- **Ekki má** draga stimpilstöngina til baka til að skola áfylltu sprautuna, til að forðast mengun og tryggja að réttu rúmmáli verði dælt út.
- Samkvæmt töflu 5 eru fyrri skrefin endurtekin til að dæla úr tilskildum fjölda áfylltra sprauta í 50 ml sprautuna.
- Lok er sett á 50 ml sprautuna og hún er hrist varlega til að blanda lausnina.
- Þegar lokið hefur verið tekið af eru allar loftbólur fjarlægðar úr 50 ml sprautunni.
- Rauði fjarlægjanlegi límíðinn sem finna má innan á loki öskjunnar sýnir textann „Þynnt Korjuny“. Festa þarf „Aðeins til notkunar í kviðarhol“ við 50 ml sprautuna. Þetta er varúðarráðstöfun til að tryggja að Korjuny verði eingöngu gefið í kviðarhol.
- Þá er 50 ml sprautan sett í innrennslisdæluna.

Tafla 5 Fjöldi áfylltra sprauta og rúmmálið sem þarf til að blanda Korjuny lausn fyrir innrennsli í kviðarhol

Innrennsli / skammtur	Fjöldi 10 míkrogramma áfylltra sprauta	Fjöldi 50 míkrogramma áfylltra sprauta	Heildarrúmmál af Korjuny innrennsliþykkni, lausn	Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn	Lokarúmmál til lyfjagjafar
1. innrennsli / 10 míkrogrömm	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. innrennsli / 20 míkrogrömm	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. innrennsli / 50 míkrogrömm	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. innrennsli / 150 míkrogrömm	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Lyfjagjöf

Læknir með reynslu af lyfjagjöf í kviðarhol kemur holleggnum sem nota á til gjafar í kviðarhol fyrir með aðstoð ómskoðunar. Holleggurinn er notaður til að tæma út skínuholsvökva og gefa þynnt Korjuny innrennsliþykkni, lausn og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn. Ráðlagt er að láta hollegginn vera í kviðarholinu allan meðferðartímann. Fjarlægja má hollegginn daginn eftir síðasta innrennslið samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins.

Fyrir hverja gjöf Korjuny þarf að tæma út skínuholsvökva þar til sjálfkrafa flæðið stöðvast eða það dregur úr einkennum (sjá kafla 4.4). Síðan á að gefa 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn fyrir hverja gjöf Korjuny til að aðstoða við dreifingu mótetfnisins í kviðarholinu.

Þynnt Korjuny innrennsliþykkni, lausn er gefin í kviðarhol með a.m.k. 3 klst. innrennslistíma í gegnum stöðugt innrennsliðslukerfi, sem hér segir:

- Tengdi gegnflæðisslöngebúnaður innrennsliðslunnar er fylltur með þynnta Korjuny

- innrennslislyfinu, lausninni.
- Gegnflæðisslangan er fest við Y-tengið.
- Samhliða hverri gjöf Korjuny er 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn gefin í gegnum innrennslisloka/Y-tengi á gegnflæðisslöngu holleggsins.
- Hraði dælnunar er stilltur samkvæmt rúmmálinu sem á að gefa og áætluðum innrennslistíma sem er að minnsta kosti 3 klst.
- Þegar 50 ml sprautan sem inniheldur þynnt Korjuny innrennslislyf, lausn hefur verið tæmd, er henni skipt út fyrir 50 ml sprautu sem inniheldur 20 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi lausn, til að fjarlægja dauðarúmmálið í gegnflæðisslöngunni (um það bil 2 ml), við óbreyttar aðstæður. Farga má afganginum af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Halda skal holleggnum lokuðum fram að næsta innrennsli.
- Daginn eftir síðasta innrennslið er framkvæmd tæming á skínuholsvökva þar til sjálfkrafa flæðið stöðvast. Í kjölfarið má fjarlægja legginn.

Förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. febrúar 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Wuerttemberg

Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Korjuny er markaðssett hafi allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að noti catumaxomab, aðgang að/fái afhent sjúklingakortið þar sem sjúklingnum eru gefnar upplýsingar og útskýringar á hættunni á boðefnafári (CRS) og heilkenni almennra bólguviðbragða (SIRS). Sjúklingakortið inniheldur einnig viðvörðun til

heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúklinginn um að sjúklingurinn sé að fá catumaxomab.

Sjúklingakortið skal innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:

- Lýsingu á helstu teiknum og einkennum boðefnafárs/heilkennis almennra bólguviðbragða
- Lýsingu á því hvenær skuli leita tafarlausrar aðstoðar hjá heilbrigðisstarfsmanni eða leita neyðaraðstoðar ef teikn og einkenni boðefnafárs/heilkennis almennra bólguviðbragða koma fram.
- Samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Korjuny 10 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

2. VIRKT EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 10 míkrogrömm af catumaxomabi í 0,1 ml af lausn, sem jafngildir 0,1 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
3 áfylltar sprautur
5 sæfðar holnalar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1826/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Korjuny 10 míkrogrömm sæft þykkni
catumaxomab
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Korjuny 50 míkrogrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

2. VIRKT EFNI

Ein áfyllt sprauta inniheldur 50 míkrogrömm af catumaxomabi í 0,5 ml af lausn, sem jafngildir 0,1 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
4 áfylltar sprautur
5 sæfðar holnalar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1826/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Korjuny 50 míkrogrömm sæft þykkni
catumaxomab
Aðeins til notkunar í kviðarhol, eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

**VIÐVÖRUNARTEXTI FYRIR FJARLÆGJANLEGAN LÍMMIÐA SEM Á AÐ FESTA VIÐ
50 ML SPRAUTU SEM INNIHELDUR ÞYNNTA KORJUNY INNRENNSLISLYFIÐ,
LAUSNINA**

(Hluti af ytri öskju)

Þynnt Korjuny.

Aðeins til notkunar í kviðarhol.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Korjuny 10 míkrógrömm innrennslisþykkni, lausn
Korjuny 50 míkrógrömm innrennslisþykkni, lausn
catumaxomab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Korjuny og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Korjuny
3. Hvernig nota á Korjuny
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Korjuny
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Korjuny og við hverju það er notað

Korjuny inniheldur virka efnið catumaxomab. Catumaxomab er einstofna mótefni, sem er tegund prótíns sem binst marksameind á yfirborði krabbameinsfrumna. Þessi marksameind kallast viðloðunarsameind þekjufrumu (EpCAM) og hana er að finna á yfirborði mismunandi tegunda krabbameinsfrumna. Hún er einnig til staðar á krabbameinsfrumum í skínuholsvökva. Illkynja skínuholsvökvi er uppsöfnun á vökva sem inniheldur krabbameinsfrumur í kvið krabbameinssjúklinga.

Catumaxomab virkjar frumur ónæmiskerfisins (hluti af náttúrulegum vörnum líkamans) til að eyða krabbameinsfrumunum.

Korjuny er notað til meðferðar á illkynja skínuholsvökva hjá fullorðnum, þegar hefðbundin meðferð við krabbameininu er ekki lengur möguleg.

2. Áður en byrjað er að nota Korjuny

Ekki má nota Korjuny

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir catumaxomabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rottu- og/eða músaprótínunum

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Korjuny eða meðan á meðferðinni stendur ef þú ert með:

- merki um ástand sem kallast boðefnafár. Þetta eru alvarleg ónæmisviðbrögð með einkennum eins og hita, lágum blóðþrýstingi, kuldahrolli, öndunarerfiðleikum, þreytu, höfuðverk, hröðum hjartslætti og hækkuðum gildum lifrarensíma í blóðinu. Kynntu þér leiðbeiningarnar á sjúklingakortinu þínu, eins og hvenær þú eigir að leita læknis. Þú gætir fengið lyf fyrir hvert

- innrennsli af Korjuny sem hjálpar til við að draga úr hugsanlegum aukaverkunum boðefnafárs.
- merki um svokallað heilkenni almennra bólguviðbragða. Hugsanleg einkenni eru hiti, aukinn hjartsláttur, hraðari öndun og óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna og lestu leiðbeiningarnar á sjúklingakortinu þínu.
- sýking eða einkenni sýkingar eins og hitatilfinning, hiti, kuldahrollur eða skjálfti, hálsbólga eða munnsár. Sýkingin verður meðhöndluð áður en þér er gefið Korjuny.
- lítið blóðmagn með einkennum eins og köldum höndum og fótum, vægum svima, erfiðleikum með þvaglát, aukinni hjartsláttartíðni eða máttleysi
- einkenni um lítið magn prótína í blóðinu eins og máttleysi, mæði eða vökvasöfnun
- lágur blóðþrýstingur með einkennum eins og svima, yfirliði eða máttleysi
- lifrarkvillar, þ.m.t. blóðtappi eða hindrun í portbláæð (æð sem flytur blóð til lifrarinnar frá þörmum, milta, brisi og gallblöðru)
- nýrnakvillar

Próf og athuganir

- Áður en þér er gefið Korjuny mun lækinn athuga ástand sem getur haft áhrif á blóðflæðið. Þetta felur í sér mælingar á blóðmagni, magni prótíns í blóðinu, blóðþrýstingi, pulsi og nýrnastarfsemi.
- Þú gætir fengið innrennslistengd viðbrögð meðan á innrennsli Korjuny stendur eða að því loknu. Viðbrögðin geta stundum verið veruleg með einkennum eins og hita, lágum blóðþrýstingi, kuldahrolli, höfuðverk, ógleði, uppköstum, vöðva- og liðverkjum, mjög hröðum hjartslætti og mæði. Mælt er með því að lækinn hafi eftirlit með þér í að minnsta kosti 24 klst. eftir fyrsta innrennslið og í að minnsta kosti 6 klst. eftir hvert innrennsli eftir það.
- Lækinn gæti einnig gert prófanir til að athuga lifrarástand meðan á meðferð með Korjuny stendur.

Börn og unglingar

Korjuny er ekki ráðlagt handa börnum og unglingum yngri en 18 ára, því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Korjuny

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Korjuny er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu, við brjóstgjöf eða handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Áhrif Korjuny á föstur eru ekki þekkt og ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Korjuny stendur.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú verður þunguð á meðan þú færð meðferð með lyfinu.

Ekki er þekkt hvort catumaxomab berst í brjóstamjólk. Hætta fyrir börn á brjósti er hugsanleg. Leitaðu ráða hjá lækni ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þú mátt ekki aka eða nota vélar ef þú færð aukaverkanir eins og svima eða innrennslistengdar aukaverkanir við eða eftir lyfjagjöf.

Korjuny inniheldur pólýsorbat 80 og natríum

Lyfið inniheldur 21,6 míkrogrömm af pólýsorbat 80 í hverri 10 míkrogramma áfylltri sprautu af Korjuny og 108 míkrogrömm af pólýsorbat 80 í hverri 50 míkrogramma áfylltri sprautu af Korjuny. Pólýsorbat geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækni frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Magnið af natríum sem gefið er í hverju innrennsli er meira en það sem er í lyfinu vegna þess að þykkið er þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn. Fyrir hverja gjöf Korjuny eru gefin 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til viðbótar og samhliða hverri gjöf Korjuny eru gefin 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

3. Hvernig nota á Korjuny

Þér verður gefið Korjuny undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð krabbameins.

Áður en meðferðin er hafin og meðan á henni stendur færðu lyf til að draga úr hita, verkjum eða bólgu af völdum Korjuny.

Korjuny er gefið með innrennsli í kviðarhol á að lágmarki 3 klst. og að hámarki 6 klst. Þú færð 4 innrennsli sem fylgja áætlun um hækkandi skammta: 10, 20, 50 og 150 míkrogrömm. Innrennslin eru aðskilin með a.m.k. 2 innrennslistausum almanaksdögum. Til dæmis færðu innrennsli á degi 0, 3, 7 og 10. Hins vegar gæti læknirinn ákveðið að lengja tímann á milli innrennsla til að draga úr hættu á aukaverkunum. Heildarmeðferðartíminn á ekki að vera lengri en 21 dagar.

Holleggur verður settur inn í kviðarholið og verður þar allt meðferðartímabilið, fram að deginum eftir síðasta innrennslið.

Eftir fyrsta Korjuny innrennslið mun læknirinn hafa eftirlit með þér í að minnsta kosti 24 klst. með tilliti til innrennslistengdra viðbragða og í að minnsta kosti 6 klst. eftir hvert innrennsli eftir það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einhverjar af eftirfarandi **alvarlegum aukaverkunum**:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- **innrennslistengdar aukaverkanir**
Meðan á innrennsli með Korjuny stendur og að því loknu geta sjúklingar fengið innrennslistengdar aukaverkanir. Þar á meðal eru einkenni eins og hiti, lágur blóðþrýstingur, kuldahrollur, höfuðverkur, ógleði, uppköst, vöðva- og liðverkir. Lyfið getur einnig valdið hröðum hjartslætti, mæði, einkennum í húð og þreytu. Þessi einkenni koma aðallega fram innan 24 klst. eftir innrennsli og geta orðið lífshættuleg. Þessar aukaverkanir krefjast tafarlausrar meðferðar.

Læknirinn gæti íhugað að draga úr innrennslishraða Korjuny eða gefa þér viðbótarmeðferð til að draga úr alvarlegum einkennum.

Aðrar aukaverkanir geta komið fram með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bólgusvörunarheilkenni sem kallast boðefnafár – sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“
- ógleði, uppköst, niðurgangur
- kviðverkur
- hiti, kuldahrollur, þreyta, verkur
- aukið magn C-viðbragðsnæms prótíns í blóði (merki um bólgu)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking
- fækkun rauðra blóðkorna

- fjölgun hvítra blóðkorna eða sérstakra hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- skortur á tilteknum hvítum blóðkornum sem kallast eítílfrumur
- heilkenni almennra bólguviðbragða – sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“
- ofnæmi
- minnkuð matarlyst
- vessaþurrð
- lítið magn af natríum, kalíum eða kalsíum í blóði
- hækkaður blóðsykur
- minnkað magn prótíns í blóðinu, eins og albúmins
- kvíði
- sundl
- hraðari hjartsláttur
- lágur eða hár blóðþrýstingur
- andlitsroði, hitakóf
- óþægindi í kvið, vindgangur
- brjóstsviði
- verkur í efri hluta kviðar
- stífla í hluta þarmanna
- aukið magn gallrauða í blóði, sem er gult niðurbrotsefni litarefna blóðsins
- bólga í gallrás
- ofnæmisbólga í húð
- útbrot, roði í húð, kláði
- óhófleg svitnun
- bakverkur, vöðvaverkir, liðverkir
- blóð í þvagi, of mikið prótín í þvagi
- slappleiki
- brjóstverkur
- bólga
- þroti í vefjum vegna of mikils vökva
- flensulík veikindi
- vanlíðan
- vökvasöfnun í handleggjum og/eða fótleggjum
- ófullnægjandi súrefnisframboð til alls líkamans eða hluta hans
- öndunarerfiðleikar, vökvi í brjóstakassa
- aukið magn lifrarensíma, eins og alanín aminótransferasa, aspartat aminótransferasa, alkalísks fosfata, gamma-glútamýltransferasa
- hækkaður líkamshiti
- aukið magn þvagefnis, prókalsítóníns, amýlase, kreatínínfosfata, niðurbrotsefnis úr vöðvavef sem kallast kreatínín í blóði
- minnkað litarefni í rauðum blóðkornum
- fjölgun blóðflagna
- minnkað heildarprótín
- þyngdartap

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þruska
- sýking í húð
- bólga í fituvef undir húðinni með hnúðum á húð á kálfum
- áblásturssýking, staðbundin sýking, þvagfærasýking
- lungnabólga
- fækkun blóðflagna, minnkuð blóðstorknun
- skortur á hvítum blóðkornum eins og daufkyrningum
- lágur blóðsykur
- lítið magn magnesíums í blóði

- vökvasöfnun
- eirðarleysi, þunglyndi
- óeðlileg tilfinning eins og stingir, náladofi og kláði
- skyntruflanir í höndum eða fótum af völdum taugaskemmda
- taugasjúkdómur sem hefur áhrif á margar taugar í handleggjum og/eða fótleggjum samtímis
- yfirlið, svefnhöfði
- óviðráðanlegur skjálfti, flog
- bragðtruflun
- óskýr sjón
- tilfinning um hraðari hjartslátt, óreglulegur hjartsláttur
- slappleiki í hjarta
- stífla í lungnaslagæð
- öndunarerfiðleikar, krampar í berkjuvöðvum
- hósti, hiksti
- tilfærsla bólgufrumna eða æxlisfrumna í lungnavef, lungnabilun
- verkur í koki og barkakýli
- hraðari öndun, önghljóð
- óeðlilegir krampar
- munnþurrkur
- tap á þarmahreyfingum
- minnkuð magatæming
- verkur í neðri hluta kviðar
- stífleiki í kvið
- vökvasöfnun í kviðarholi
- bakflæði galls frá efsta hluta smáþarma upp í maga
- magasjúkdómur
- minnkuð hreyfing í maga og þörmum
- bólga í himnunni sem þekur kviðarholið og hylur líffærin í kviðnum
- klígja
- stífla í smáþörmum
- óþægindi í maga
- blóðug uppköst
- bólga í slímhúð munnsins
- lifrabólga með eyðingu frumna, lifrabólga af völdum lyfja
- lifrabilun
- minnkað gallflæði
- óeðlileg lifrarstarfsemi
- gulnun á húð eða augnhvítu af völdum lifrarkvilla
- nætursviti
- roði í lófa, ofsakláði og önnur viðbrögð í húð
- beinverkir, verkir í síðu
- verkir sem hefur áhrif á vöðva og beinagrind, verkir í handleggjum og fótleggjum
- sársaukafull og erfið þvaglát, minnkaður þvagútskilnaður
- fjölgun hvítra blóðkorna í þvagi
- nýrnabilun, nýrnaverkur
- bólga á notkunarstað
- verkur á holleggsstað, vökvaleki
- sedda eftir að hafa borðað mjög lítið af mat
- kulda- eða hitatilfinning
- viðbrögð á stungustað
- bólga í slímhúð sem seytir slím
- þorsti
- húðroði á holleggsstað
- versnandi heilsufar

- verkur í grindarholi
- óeðlileg próf á lifrarstarfsemi, hækkuð lifrarendím
- aukið magn lifrarendímsins transamínasa
- minnkuð súrefnismettun í blóði
- aukið magn tengds gallrauða, þvagsýru, fibrínógens, laktat dehydrógenasa, lípasa
- minnkað magn járns, klóríðs í blóði
- lækkaður líkamshiti
- minnkað hlutfall blóðkorna í blóðinu
- úróbílín í þvagi
- frumur í þvagi, meðal annars hvít blóðkorn
- lengdur virkjaður tromboplastíntími – próf til að stjórna blóðstorknun
- hækkað INR (international normalised ratio), sem sýnir að blóðið storknar of hægt
- vandamál meðan á gjöf stendur: verkur, gliðnun aðliggjandi sárabruna, fylgikvillar samgötunar (t.d. blæðing eða leki við tengingar milli æða eða holra líffæra)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Korjuny

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota skal blönduðu innrennslislausnina strax.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Korjuny inniheldur

- Virka innihaldsefnið er catumaxomab.
Ein áfyllt sprauta með Korjuny 10 míkrogrömm inniheldur 10 míkrog af catumaxomabi í 0,1 ml af þykkni, sem jafngildir 0,1 mg/ml.
Ein áfyllt sprauta með Korjuny 50 míkrogrömm inniheldur 50 míkrog af catumaxomabi í 0,5 ml af þykkni, sem jafngildir 0,1 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natriumsítrat (E331), sítrónusýru einhýdrat (E330), pólýsorbit 80 (E433) og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2, „Korjuny inniheldur pólýsorbit 80 og natríum.“

Lýsing á útliti Korjuny og pakkningastærðir

Korjuny er tært og litlaus innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) í áfylltum glersprautum með loki á endanum.

Pakkningastærðir:

- Korjuny 10 míkrogrömm: 3 áfylltar sprautur og 5 holnálar í öskju með bláum litakóða
- Korjuny 50 míkrogrömm: 4 áfylltar sprautur og 5 holnálar í öskju með rauðum litakóða

Markaðsleyfishafi

Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmörk

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Efni og búnaður sem nota þarf við þynningu og gjöf Korjuny

- natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn
- 50 ml pólýprópýlen sprautur
- lok fyrir 50 ml pólýprópýlen sprautur
- pólýetýlen gegnflæðisslanga sem er 1 mm að innra þvermáli og 150 cm að lengd
- pólýkarbónat innrennslislokar / Y-tengi
- sílíkonhúðaðir pólýúretan holleggir
- nákvæm gegnflæðisdæla

Þynning fyrir lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður á að blanda Korjuny að viðhafðri viðeigandi smitgát.

Ytra yfirborð áfylltu sprautunnar er ekki sæft.

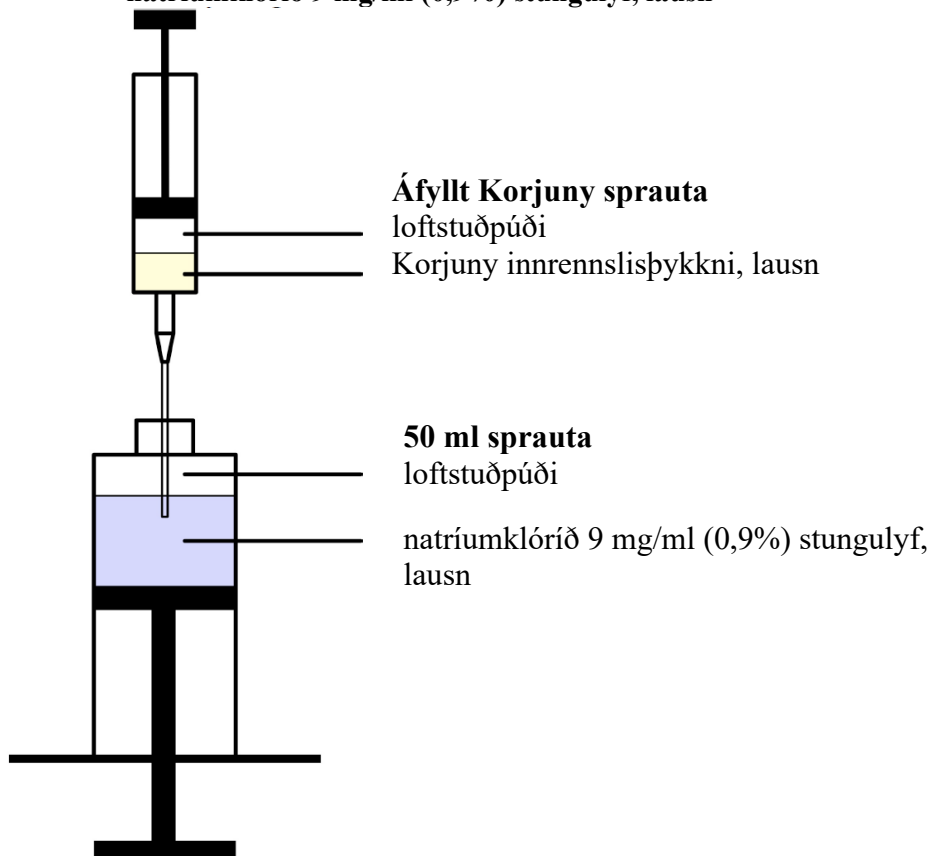
- Magnið af natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn samkvæmt töflunni er dregið upp með 50 ml sprautu.
- Viðbótarmagn af loftstuðpúða (air buffer) allt að 3 ml fylgir með 50 ml sprautunni.
- Áfyllta Korjuny sprautan(urnar) í styrkleikanum sem fram kemur í töflunni er skoðuð með tilliti til aðskotaagna eða mislitunar.
- Lokið á enda áfylltu sprautunnar er fjarlægt varlega á meðan endi sprautunnar vísar upp á við. **Ekki má** snúa lokið af eða snúa því.
- Meðfylgjandi holnál er fest við áfylltu sprautuna og nálarhlífin fjarlægð. Nota þarf nýja holnál fyrir hverja sprautu.
- Holnálninni er stungið í gegnum opið á 50 ml sprautunni þannig að holnálin fari á kaf í natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (mynd). **Ekki má** gefa sjúklingi áfylltu Korjuny sprautuna beint.
- Öllu innihaldi áfylltu sprautunnar er dælt í natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfið, lausnina. **Ekki má** draga stimpilstöngina til baka til að skola áfylltu sprautuna, til að forðast mengun og tryggja að réttu magni verði dælt út.
- Fyrri skrefin eru endurtekin samkvæmt töflunni til að dæla úr nauðsynlegum fjölda áfylltra sprauta í 50 ml sprautuna.
- Lok er sett á 50 ml sprautuna og hún er hrist varlega til að blanda lausnina.
- Þegar lokið hefur verið tekið af eru allar loftbólur fjarlægðar úr 50 ml sprautunni.
- Rauði fjarlægjanlegi límmiðinn sem finna má innan á loki öskjunnar sýnir textann „Þynnt Korjuny“. Festa þarf „Aðeins til notkunar í kviðarhol“ við 50 ml sprautuna. Þetta er varúðarráðstöfun til að tryggja að Korjuny verði eingöngu gefið í kviðarhol.

- Þá er 50 ml sprautan sett í innrennislisdæluna.

Tafla Fjöldi áfylltra sprauta og magnið sem þarf til að blanda Korjuny lausn fyrir innrennsli í kviðarhol

Innrennsli / skammtur	Fjöldi 10 míkrogramma á áfylltra sprauta	Fjöldi 50 míkrogramma á áfylltra sprauta	Heildarrúmmál af Korjuny innrennislisþykkni, lausn	Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn	Heildarrúmmál til lyfjagjafar
1. innrennsli / 10 míkrogrömm	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. innrennsli / 20 míkrogrömm	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. innrennsli / 50 míkrogrömm	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. innrennsli / 150 míkrogrömm	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Mynd Yfirlýsing á Korjuny úr áfylltu sprautunni yfir í 50 ml sprautuna sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn



Blandaða innrennislislyfið, lausnin er eðlisfræðilega og efnafræðilega stöðug í 48 klst. við 2 °C til 8 °C og í 24 klst. við hita sem er ekki hærri en 25 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust, er geymslutími þess og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og á almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Lyfjagjöf

Læknir með reynslu af lyfjagjöf í kviðarhol kemur holleggnum sem nota á til gjafar í kviðarhol fyrir með aðstoð ómskoðunar. Holleggurinn er notaður til að tæma út skínuholsvökva og gefa þynnt

Korjuny innrennslyf, lausn og natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn. Ráðlagt er að láta holleggin vera í kviðarholinu allan meðferðartímann. Fjarlægja má holleggin daginn eftir síðasta innrennslið samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknisins.

Fyrir hverja gjöf Korjuny þarf að tæma út skínuholsvökva þar til sjálfkrafa flæðið stöðvast eða það dregur úr einkennum (sjá kafla 4.4). Síðan á að gefa 500 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn fyrir hverja gjöf Korjuny til að aðstoða við dreifingu mótéfnisins í kviðarholinu.

Þynnt Korjuny innrennslyf, lausn er gefin í kviðarhol með a.m.k. 3 klst. innrennslistíma í gegnum stöðugt innrennsliðslækkerfi, sem hér segir:

- Tengdi gegnflæðisslöngebúnaður innrennsliðslækunnar er fylltur með þynnta Korjuny innrennslyfinu, lausninni.
- Gegnflæðisslangan er fest við Y-tengið.
- Samhliða hverri gjöf Korjuny er 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslyfi, lausn gefin í gegnum innrennsliðslæk/Y-tengi á gegnflæðisslöngu holleggsins.
- Hraði slækunnar er stilltur samkvæmt rúmmálinu sem á að gefa og áætluðum innrennslistíma sem er að minnsta kosti 3 klst.
- Þegar 50 ml sprautan sem inniheldur þynnt Korjuny innrennslyf, lausn hefur verið tæmd, er henni skipt út fyrir 50 ml sprautu sem inniheldur 20 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslyfi lausn, til að fjarlægja dauðarúmmálið í gegnflæðisslöngunni (um það bil 2 ml), við óbreyttar aðstæður. Farga má afganginum af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Halda skal holleggnum lokuðum fram að næsta innrennsli.
- Daginn eftir síðasta innrennslið er framkvæmd tæming á skínuholsvökva þar til sjálfkrafa flæðið stöðvast. Í kjölfarið má fjarlægja leggin.

Förgun

Engin sérstök fyrirmæli.