

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Korjūny 10 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Korjūny 50 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Korjūny 10 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Viena pilnšļirce satur 10 mikrogramus katumaksomaba* (catumaxomab) / 0,1 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

*žurkas-peles hibrīda IgG2 monoklonālā antivielā, kas saražota žurkas-peles hibrīda-hibridomas šūnu līnijā

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viena pilnšļirce satur 21,6 mikrogramus polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

Korjūny 50 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Viena pilnšļirce satur 50 mikrogramus katumaksomaba* (catumaxomab) / 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

*žurkas-peles hibrīda IgG2 monoklonālā antivielā, kas saražota žurkas-peles hibrīda-hibridomas šūnu līnijā

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viena pilnšļirce satur 108 mikrogramus polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Korjūny ir indicētas ļaundabīga ascīta intraperitoneālai ārstēšanai pacientiem ar epitēlija šūnu adhēzijas molekulu EpCAM pozitīvām karcinomām, kuriem nav piemērota turpmāka sistēmiska pretvēža terapija..

4.2. Devas un lietošanas veids

Korjony ir jāievada pretvēža zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

EpCAM testēšana

EpCAM pozitivitāte (≥ 400 EpCAM pozitīvās šūnas/ 10^6 analizētās ascīta šūnās) ir jānovērtē ar CE marķētu IVD ar atbilstošu paredzēto nolūku. Ja CE marķētā IVD nav pieejama, jāizmanto alternatīvs apstiprināts tests (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Pirms intraperitoneālas infūzijas ieteicams lietot zāles citokīnu atbrīvošanās simptomu profilaksei, tajā skaitā pretsāpju, pretbrūža un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Katumaksomaba terapijas blakusparādības atbilstoši medicīniskajām indikācijām un saskaņā ar pašreizējo aprūpes standartu.

Korjony dozēšanas shēma ietver 4 intraperitoneālas infūzijas, kas uzskaitītas 1. tabulā.

1. tabula. Korjony dozēšanas shēma

Infūziju skaits	Deva	Diena
1	10 mikrogrami	0
2	20 mikrogrami	3
3	50 mikrogrami	7
4	150 mikrogrami	10

Pacienti vismaz 24 stundas pēc pirmās Korjony infūzijas jāpaliek stingrā medicīniskā uzraudzībā. Pārējo devu gadījumā pacientus pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var hospitalizēt vismaz 6 stundas vai ilgāku laiku pēc Korjony infūzijas, lai garantētu pacienta drošību.

Ja nepieciešams, pēc ārstējošā ārsta ieskatiem var pagarināt intervālu starp infūzijas dienām, lai mazinātu blakusparādību risku. Kopējais ārstēšanas periods nedrīkst pārsniegt 21 dienu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem un/vai ar metastāzēm vairāk nekā 70% aknu un/vai portālās vēnas trombozi/obstrukciju netika pētīti. Šo pacientu ārstēšana ar Korjony ir jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti. Šo pacientu ārstēšana ar Korjony ir jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Korjony drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Korjony jāievada tikai intraperitoneālas infūzijas veidā.

Korjony nedrīkst ievadīt intraperitoneāla bolus vai kādā citā veidā. Informāciju par izmantojamo perfūzijas sistēmu skatīt 6.5. apakšpunktā.

Korjunny jāievada kā nemainīga ātruma intraperitoneāla infūzija ar infūzijas laiku vismaz 3 stundas. Klīniskajos pētījumos tika pētīts 3 stundu un 6 stundu infūzijas laiks. Atkarībā no pacienta veselības stāvokļa pirmajai no četrām devām var apsvērt 6 stundu infūzijas laiku.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas

Pirms ievadīšanas Korjunny koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai atšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām. Atšķaidīto KORJUNY šķīdumu infūzijām ievada intraperitoneāli kā infūziju ar nemainīgu ievades ātrumu, izmantojot piemērotu sūkņa sistēmu.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Paaugstināta jutība pret žurkas-peles (žurkas un/vai peles) olbaltumvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Korjunny nedrīkst ievadīt *bolus* vai kādā citā veidā, izņemot intraperitoneāli.

Ar citokīnu atbrīvošanos saistītie simptomi (CRS)

Tā kā iekaisuma un citotoksisko citokīnu izdalīšanos iniciē katumaksomaba saistīšanās ar imūnām un audzēja šūnām, katumaksomaba lietošanas laikā un pēc tās ir novēroti ar citokīnu izdalīšanos saistīti klīniskie simptomi, tajā skaitā drudzis, hipotensija, kuņģa un zarnu trakta simptomi, galvassāpes, mialģija, artralģija, tahikardija, drebuļi, respiratorie simptomi, ādas simptomi un nogurums.

Neskatoties uz premedikāciju (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu), pacientiem var būt iepriekš aprakstītie CRS ar smagumu līdz 4. pakāpei (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja jebkurā brīdī parādās CRS pazīmes vai simptomi. CRS jāārstē atbilstoši medicīniskajām indikācijām un saskaņā ar pašreizējo aprūpes standartu.

Sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS)

Ārstēšanas ar katumaksomabu laikā un pēc tās ir ziņots par atsevišķiem SIRS gadījumiem (ar vienlaicīgu drudzi, paātrinātu sirdsdarbību un elpošanas biežumu, kā arī patoloģisku leukocītu skaitu). Pacienti jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja jebkurā brīdī parādās SIRS pazīmes vai simptomi. SIRS jāārstē atbilstoši medicīniskajām indikācijām un saskaņā ar pašreizējo aprūpes standartu.

Akūtas infekcijas

Ja pastāv faktori, kas ietekmē imūno sistēmu, īpaši akūtas infekcijas, katumaksomabu ievadīšana nav ieteicama. Pacienti ir jākontrolē pirms un pēc Korjunny ievadīšanas, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un ir atbilstoši jāārstē.

Pacientu hemodinamisko stāvokli ietekmējošas slimības

Atbilstoša medicīniska ascīta drenāža ir obligāts priekšnosacījums Korjunny terapijai, lai nodrošinātu stabilu asinsriti un nieru funkcijas. Tai jāietver vismaz ascīta drenāža, līdz apstājas spontāna šķidruma plūsma vai mazinās simptomi.

Pirms katras Korjunny infūzijas jānovērtē asins tilpums, olbaltumvielu daudzums asinīs, asinsspiediens, pulss un nieru darbība. Pirms katras Korjunny infūzijas jānovērtē hipovolēmija, hipoproteinēmija, hipotensija, asinsrites dekompensācija un akūti nieru darbības traucējumi.

Aknu darbība

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Klīniskajos pētījumos pēc katumaksomaba infūzijas novēroja pārejošu aknu rādītāju paaugstināšanos, kas lielākajai daļai pacientu pēc tam uzlabojās drīz pēc pēdējās katumaksomaba infūzijas pabeigšanas. Retos gadījumos var rasties katumaksomaba izraisīts aknu bojājums (*drug induced liver injury*; DILI) vai hepatīts, kas var izraisīt aknu mazspēju, tajā skaitā letālu iznākumu. Ar Korjuny ārstētie Pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas klīniski nozīmīgas aknu rādītāju paaugstināšanās pazīmes.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem un/vai ar metastātisku slimību, kas aptver vairāk nekā 70% aknu apjoma, un/vai portālās vēnas trombozi/obstrukciju, nav pētīti. Šo pacientu ārstēšana ar katumaksomabu jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Katumaksomabs netiek izvadīts caur nierēm. Nav veikti pētījumi pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Šo pacientu ārstēšana ar Korjuny ir jāapsver tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sāpes vēderā

Bieži ziņots par sāpēm vēderā kā nevēlamu blakusparādību. Uzskata, ka šī pārejošā blakusparādība daļēji ir intraperitoneālās zāļu ievadīšanas sekas.

Kontrole

Pēc Korjuny infūzijas pacientu ieteicams atbilstoši kontrolēt, nodrošinot rūpīgu medicīnisko uzraudzību vismaz 24 stundas pēc pirmās Korjuny infūzijas un vismaz 6 stundas pēc turpmākām infūzijām.

Funkcionālai stāvoklis un ķermeņa masas indekss (KMI)

Reģistrācijas pētījumā IP-REM-AC-01 netika pētīti pacienti ar Karnofska funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaitu < 60 un KMI < 17 kg/m² vai > 40 kg/m². Šo pacientu ārstēšana ar Korjuny ir ārstējošā ārsta ziņā.

Pacienta kartīte

Ārstam, kurš paraksta zāles, ir jāapspiež ar pacientu Korjuny terapijas riski. Pacients ir jānodrošina ar pacienta kartīti un jāinformē, ka tā vienmēr jānēsā līdzī. Pacienta kartītē aprakstītas CRS un SIRS kopīgās pazīmes un simptomi un sniegti norādījumi par to, kad pacientam ir jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības.

Palīgviela

Šīs zāles satur 21,6 mikrogramus polisorbāta 80 katrā Korjuny 10 mikrogramu pilnšļircē, un 108 mikrogramus polisorbāta 80 katrā Korjuny 50 mikrogramu pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Vienā infūzijā ievadītais nātrija daudzums ir lielāks nekā zālēs esošais, jo koncentrāts ir atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Pirms katras Korjuny ievadīšanas ievada papildu 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, un paralēli katrai Korjuny ievadīšanai ievada 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām. Skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Korjony sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Grūtniecība

Dati par katumaksomaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Korjony grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai katumaksomabs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Korjony, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par katumaksomaba ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Korjony nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem attīstās ar infūziju saistīti simptomi, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi mazinās.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija pireksija (62 %), sāpes vēderā (42 %), slikta dūša (41 %) un vemšana (38 %). Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms un aknu mazspēja.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības apkopotas no apvienotas drošuma analīzes, kurā iekļauti 11 pētījumi, tajā skaitā 4 pētījumi pacientiem ar ļaundabīgu ascītu un 7 pētījumi pacientiem ar dažādiem citiem vēža veidiem. Tā ietver randomizēta, kontrolēta galvenā pētījuma perioda datus no reģistrācijas pētījuma IP-REM-AC-01. No 517 analīzē iekļautajiem pacientiem 293 pacienti saņēma katumaksomabu intraperitoneāli 6 stundu ilgas infūzijas veidā, un 224 pacienti saņēma katumaksomabu intraperitoneāli 3 stundu ilgas infūzijas veidā.

2. tabulā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Sastopamības biežuma grupu dalījums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņem katumaksomaba terapiju

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Infekcija
	Retāk	Mutes dobuma kandidoze, ādas infekcija, <i>Erythaema induratum</i> *, <i>Herpes simplex</i> *, lokalizēta infekcija*, pneimonija*, urīnceļu infekcija*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, leukocitoze, limfopēnija
	Retāk	Koagulopātija*, leukopēnija*, neitropēnija*, trombocitopēnija*, trombocitēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Citokīnu atbrīvošanās sindroms**
	Bieži	Sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms, paaugstināta jutība*
Vielmaiņas un uztura traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba, dehidratācija, hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipoalbuminēmija, hiperglikēmija*, hipokalcēmija*, hipoproteinēmija*
	Retāk	Šķidruma aizture*, hipoglikēmija, polidipsija, hipomagnēmija*
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme*
	Retāk	Uzbudinājums, depresija*
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Sinkope, trīce, parestēzija, konvulsijas*, letarģija, perifēra sensorā neiropātija*, polineuropātija*, disgeizija*
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze*
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo*
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Tahikardija
	Retāk	Sinusa tahikardija, sirdsklauves*, aritmija*, sirds mazspēja*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, hipotensija, pietvīkums, karstuma viļņi*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa*, hipoksija, izsvīdums pleirā*
	Retāk	Plaušu embolija, akūts respiratorā distresa sindroms *, bronhu spazmas *, klepus *, žagas *, plaušu infiltrācija *, faringolaringeālas sāpes, respiratoriskais distress *, elpošanas mazspēja *, tahipnoja *, šķavas *
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja
	Bieži	Nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera augšdaļā, gastroezofageālā atvīlņa slimība, subileuss, meteorisms*
	Retāk	Vēdera krampji, sausa mute, paralītiskais ileuss, traucēta kuņģa iztukšošanās, vēdera sienas rigiditāte*, ascīts*, duodenogastroezofageālais reflukss*, kuņģa darbības

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
		traucējumi*, kuņģa un zarnu trakta hipomotilitāte*, grēmas*, peritonīts*, rīstīšanās*, tievās zarnas obstrukcija*, nepatīkama sajūta vēderā*, sāpes vēdera lejasdaļā, hematemēze*, stomatīts*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hiperbilirubinēmija, holangīts *
	Retāk	Citolītisks hepatīts***, aknu mazspēja****, holestāze*, patoloģiski aknu funkcionālie rādītāji*, toksisks hepatīts*, dzelte*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Alerģisks dermatīts, izsitumi, eritēma, hiperhidroze, nieze
	Retāk	Svīšana naktī, nātrene, plaukstu eritēma*, niezoši izsitumi*, ādas reakcija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muguras sāpes, mialģija, artralģija*
	Retāk	Kaulu sāpes, sāpes sānos*, skeleta un muskuļu sāpes*, sāpes ekstremitātēs*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hematūrija, proteinūrija*
	Retāk	Dizūrija*, leukocitūrija, oligūrija*, nieru mazspēja*, akūta nieru mazspēja*, nieru sāpes*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Sāpes iegurnī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Pireksija, drebuļi, nogurums, sāpes
	Bieži	Astēnija*, iekaisums, tūska, sāpes krūtīs, gripai līdzīgs stāvoklis*, savārgums*, perifēra tūska*
	Retāk	Iekaisums ievadīšanas vietā, sāpes katetra ievietošanas vietā, agrīna sāta sajūta*, ekstravazācija, aukstuma sajūta*, karstuma sajūta*, reakcija injekcijas vietā*, gļotādas iekaisums*, slāpes, eritēma katetra ievadīšanas vietā*, vispārēja veselības stāvokļa pasliktināšanās*
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis
	Bieži	Alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, gammaglutamiltransferāzes līmeņa paaugstināšanās, hemoglobīna samazināšanās, neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās, kopējā olbaltumvielu līmeņa pazemināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, palielināts leukocītu skaits, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs*, pazemināts kālija līmenis asinīs*, paaugstināts aknu enzīmu līmenis*, paaugstināts prokalcitonīna līmenis*, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs*, paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs*, palielināts trombocītu skaits*

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
	Retāk	Paaugstināts konjugētā bilirubīna līmenis, pazemināta ķermeņa temperatūra, samazināts piesātinājums ar skābekli, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts fibrinogēna līmenis asinīs*, pazemināts dzelzs līmenis asinīs*, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs*, paaugstināts asinsspiediens*, šūnas urīnā*, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, pazemināts hematokrīts, paaugstināts lipāzes līmenis*, patoloģiski aknu funkcionālie rādītāji*, samazināts eritrocītu skaits*, urobilīna klātbūtne urīnā, pozitīva leukocītu atrade urīnā*, pagarināts aktivētā tromboplastīna laiks*, pazemināts hlorīdu līmenis asinīs*, pazemināts nātrija līmenis asinīs*, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs*, paaugstināts Starptautiskais standartizētais koeficients*
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Anastomozes komplikācijas*, sāpes procedūras laikā*, brūces atvēršanās*

* Ar zvaigznīti apzīmētās nevēlamās blakusparādības ir iekļautas n=7 pētījumu grupās attiecībā uz citām indikācijām, kas nav ļaundabīgs ascīts (piemēram, vēža pacientiem, kuriem tiek veikta radikāla ķirurģiska operācija, un katumaksomaba intraoperatīvas ievadīšanas laikā).

** Par n=7 citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) gadījumiem tika īpaši ziņoti kā gadījuma terminiem 6 no 517 pētāmajām personām, kuras katra tika ārstētas ar katumaksomabu 11 analīzē iekļautajos pētījumos (biežuma kategorija "bieži"). Tomēr iepriekšējā tabulā norādītais CRS biežums pamatojas uz retrospektīvu, algoritmā balstītu CRS analīzi, ko izmantoja reģistrācijas pētījumā IP-REM-AC-01, kurā algoritmā tika ņemtas vērā CRS diagnozes, kā arī tādu simptomu kombinācija kā drudzis, hipotensija, ar kuņģa un zarnu traktu saistīti simptomi, galvassāpes, mialģija, artralģija, tahikardija, drebuļi, elpceļu simptomi, ādas simptomi un nogurums.

*** Par N=3 citolītiska hepatīta gadījumiem tika ziņots 3 pacientiem; taču 2 gadījumi bija viegli un viens — vidēji smags, un visi 3 gadījumi netika novērtēti kā nopietni.

**** Par N=5 aknu mazspējas gadījumiem tika ziņots 3 pacientiem; visi gadījumi bija vidēji smagi un tie netika novērtēti nopietni. Lielākā daļa šo gadījumu bija saistīti ar paaugstinātiem aknu/aknu un žults laboratoriskajiem rādītājiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS), ko nosaka, pamatojoties uz CRS raksturīgo simptomu (drudzis, hipotensija, kuņģa un zarnu trakta simptomi, galvassāpes, mialģija, artralģija, tahikardija, drebuļi, elpošanas simptomi, ādas simptomi un nogurums) parādīšanos ciešā laika sakarībā (drudzis un vismaz divas papildu blakusparādības četru dienu laikā). Galvenā pētījuma laikā 72 % pacientu, kuri saņēma katumaksomabu (ISS2), katumaksomaba infūzijas laikā vai vienu dienu pēc tās bija vismaz viena nevēlamā blakusparādība, kas tika uzskatīta par CRS raksturīgajiem simptomiem. Tā kā analīze bija ļoti nespecifiska, galvenā pētījuma dati tika atkārtoti analizēti saskaņā ar algoritmu, kas pamatojas uz pašreizējām CRS definīcijām un vadlīnijām. Pamatojoties uz šo atkārtoto analīzi, 23% pacientu, kurus ārstēja ar katumaksomabu, galvenajā pētījuma periodā vai reģistrācijas II/III fāzes pētījuma krusteniskajā periodā bija CRS.

Vairumā gadījumu CRS bija CTCAE 1. vai 2. pakāpes. No 41 iespējamās CRS epizodes trīs bija 1. pakāpes, 27 – 2. pakāpes, 10 – 3. pakāpes un viena – 4. pakāpes epizode. Citokīnu atbrīvošanās simptomus var mazināt vai novērst ar premedikāciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS)

Par SIRS (ar vienlaicīgu drudzi, paātrinātu sirdsdarbības un elpošanas biežumu, kā arī patoloģisku leukocītu skaitu) tika ziņots diviem pacientiem no 203, kuri tika ārstēti ar katumaksomabu reģistrācijas pētījumā (157 pacientiem galvenajā pētījuma periodā, 46 pacientiem pēc pārejas no kontroles uz katumaksomabu). Abiem pacientiem bija 4. pakāpes SIRS, un viņiem bija nepieciešama

hospitalizācija/hospitalizācijas pagarināšana, kā rezultātā ārstēšana tika pārtraukta.

Sāpes vēderā

Galvenā pētījuma pamata periodā 38,9 % pacientu ziņoja par sāpēm vēderā kā nevēlamu blakusparādību, kas 8,9 % pacientu sasniedza 3. vai augstāku pakāpi, taču izzuda pēc simptomātiskas ārstēšanas.

Aknu laboratoriskie rādītāji

Pēc katumaksomaba lietošanas bieži tika novērota pārejoša aknu enzīmu (alanīna transamināzes [ALAT], aspartāta transamināzes [ASAT], sārmainās fosfatāzes [ALP], gamma glutamiltransferāzes [GGT]) un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Kopumā laboratorisko rādītāju izmaiņas nebija klīniski nozīmīgas un lielākoties atgriezās sākotnējā līmenī pēc ārstēšanas beigām. Reģistrācijas II/III fāzes pētījumā 12 ar katumaksomabu ārstētiem pacientiem (5,6%) ALAT līmenis paaugstinājās $> 3 \times$ virs normas augšējās robežas (NAR) kopā ar bilirubīnu $> 2 \times$ NAR. Diviem no 12 pacientiem vērtības turpināja palielināties pēc infūzijas beigām, savukārt 10 no 12 pacientiem paaugstinātās vērtības bija atgriezeniskas un uzrādīja tendenci uzlaboties neilgi pēc pēdējās katumaksomaba infūzijas. Tikai klīniski nozīmīgas vai pastāvīgas paaugstināšanās gadījumā jāapsver turpmāka diagnostika vai terapija.

Infūzijas ilgums

Dati par katumaksomaba 3 stundu infūzijas ilgumu ir pieejami ļaundabīga ascīta pētījumos un citu onkoloģisku indikāciju, galvenokārt olnīcu vēža un kuņģa vēža, pētījumos. Katumaksomaba drošuma profils, salīdzinot 3 stundu un 6 stundu infūzijas laiku, kopumā ir salīdzināms attiecībā uz nevēlamo blakusparādību raksturu, biežumu un smagumu. Dažu nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos novēroja saistībā ar ievadīšanu 3 stundu laikā, ieskaitot drebuļus un hipotensiju (1. vai 2. pakāpe), caureju (visas pakāpes), nogurumu (1. vai 2. pakāpe), anēmiju (visas pakāpes) un izsvīdumu pleirā (1. vai 2. pakāpe).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Lielākas plānotās katumaksomaba devas tika pētītas devu palielināšanas pētījumos līdz atsevišķiem katumaksomaba 10-20-50-200-200 mikrogramu ārstēšanas kursiem. Kopumā novērotā ietekme, lietojot katumaksomaba devas, kas pārsniedza piedāvāto devu, atbilda zināmajām blakusparādībām, kas saistītas ar katumaksomaba lietošanu un tā darbības mehānismu. Laboratoriskas vērtības, jo īpaši aknu rādītāju izmaiņas, liecināja par pārejošu paaugstināšanos, kas bija atkarīga no devas, un ar tendenci uzkrāties.

Ārstēšana

Katumaksomabam nav pieejams antidots. Pārdozēšanas gadījumā jāuzsāk simptomātiska ārstēšana pēc ārsta ieskatiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citas monoklonālas antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kods: L01FX03

Darbības mehānisms

Katumaksomabs ir žurkas-peles hibrīda monoklonālā antiViela, kas veic trīs funkcijas un īpaši iedarbojas uz epitēlija šūnu adhēzijas molekulu (EpCAM) un CD3 antigēnu. Vairumam karcinomu novēro EpCAM antigēna pastiprinātu ekspresiju. CD3 ekspresējas uz nobriedušām T šūnām un ietilpst T šūnu receptora sastāvā. Trešā funkcionālā piesaistes vieta katumaksomaba Fc-rajonā nodrošina mijiedarbību ar imūnās sistēmas palīgšūnām, izmantojot Fc-gamma receptorus. Katumaksomaba piesaistes īpašību dēļ audzēja šūnas, T šūnas un imūnās sistēmas palīgšūnas nonāk tuvu viena otrai. Tādējādi tiek ierosināta saskaņota imūnā reakcija pret audzēja šūnām, kas ietver dažādus darbības mehānismus, piemēram, T šūnu aktivāciju, no antigēna atkarīgu šūnu nodrošinātu citotoksicitāti (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*; ADCC), no komplementa atkarīgu citotoksicitāti (*complement-dependent cytotoxicity*; CDC) un fagocitozi. Tā rezultātā peritoneālā dobumā tiek iznīcinātas audzēja šūnas, tādējādi novēršot nozīmīgu ļaundabīgo ascītu cēloni.

Farmakodinamiskā iedarbība

Katumaksomaba pretaudzēja iedarbība ir pierādīta *in vitro* un *in vivo*. Efektīvu katumaksomaba mediētu audzēja šūnu iznīcināšanu *in vitro* novēroja attiecībā uz mērķa šūnām ar zemu un augstu EpCAM antigēna ekspresiju, neatkarīgi no primārā audzēja veida. Katumaksomaba pretaudzēja iedarbība *in vivo* tika apstiprināta imunoloģiski kompromitētas peles olnīcu karcinomas modelī, kurā audzēja attīstību aizkavēja intraperitoneāla ārstēšana ar katumaksomabu un cilvēka perifēro asiņu mononukleārajām šūnām.

Klīniskā efektivitāte

Katumaksomaba efektivitāti novērtēja vienā II/III fāzes klīniskajā pētījumā. Šajā klīniskajā pētījumā nav iekļauti pacienti, kas nepieder pie baltās rases.

IP-REM-AC-01

Reģistrācijas, divu grupu, randomizēts, atklāts, II/III fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 258 pacienti ar simptomātisku ļaundabīgu ascītu, ko izraisījusi EpCAM pozitīvas karcinomas, un no kuriem 170 tika randomizēti ārstēšanai ar katumaksomabu. EpCAM pozitīvo šūnu klātbūtne ascītu šķidrumā tika noteikta, izmantojot imūnhistoķīmisko (IHC) analīzi. Pacienti bija piemēroti iesaistīšanai pētījumā, ja ascīta šķidrums saturēja ≥ 400 EpCAM — pozitīvas šūnas/ 10^6 analizētās ascīta šūnās. Šajā pētījumā salīdzināja paracentēzi kombinācijā ar katumaksomabu ar atsevišķi lietotu paracentēzi (kontrolē).

Katumaksomabs tika lietots pacientiem, kuriem standarta terapija nebija pieejama vai vairs nebija iespējama un kuriem Karnofska funkcionālais stāvoklis bija vismaz 60. Katumaksomabs tika ievadīts kā četras intraperitoneālas infūzijas attiecīgi ar palielinātām 10, 20, 50 un 150 mikrogramu devām 0., 3., 7. un 10. dienā. Infūzijas dienās (0., 3., 7., 10. dienā) pacienti palika hospitalizēti vismaz 24 stundas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Randomizēto pacientu vidū (n=258) 79 % pacientu bija sievietes (100 % olnīcu vēža grupā, 59 % cita vēža grupā). Vidējais vecums olnīcu vēža grupā bija 58,5 gadi, bet cita vēža grupā – 58,8 gadi. Baltās rases pārstāvji kopumā veidoja 99 % pacientu. Visbiežākie vēža veidi cita vēža grupā bija kuņģa vēzis (51 %), kam sekoja krūts vēzis (10 %). Pārējie vēža veidi (resnās zarnas, aizkuņģa dziedzeris, plaušu, endometrija, citi) atsevišķi bija sastopami < 10 % pacientu cita vēža grupā.

Šajā pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez punkcijas randomizētā, kontrolētā galvenajā pētījuma periodā; tas bija salikts mērķa kritērijs, kas definēts kā laiks, līdz pirmo reizi nepieciešama terapeitiska ascīta punkcija, vai laiks līdz nāvei, atkarībā no tā, kas iestājās pirmais. Dzīvildzes bez punkcijas rezultāti ir norādīti 3. tabulā. Dzīvildzes bez punkcijas Kaplāna-Meijera aprēķini ir norādīti 1. attēlā.

3. tabula. IP-REM-AC-01 pētījuma efektivitātes rezultāti (dzīvildze bez punkcijas)

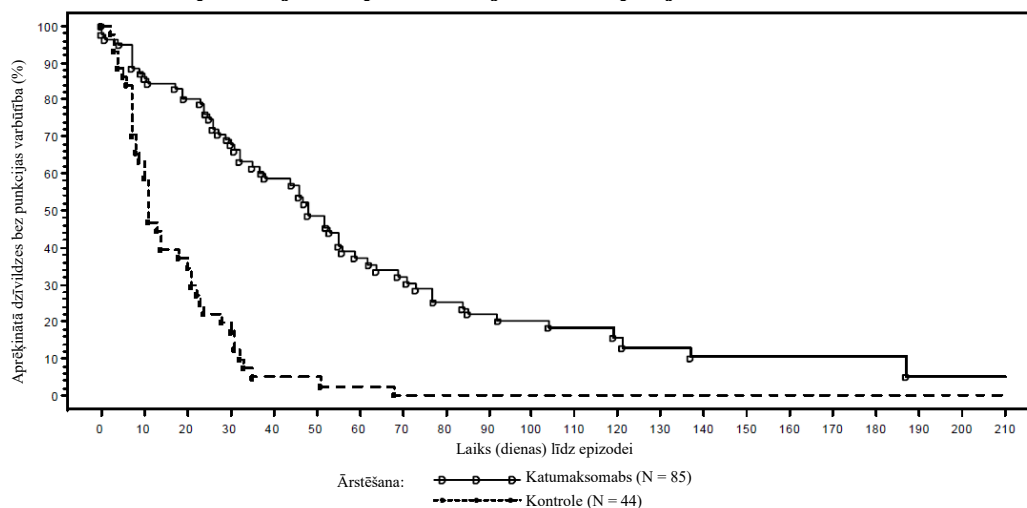
	Olnīcu vēzis		Cits vēzis	
	Katumaksomabs	Kontrole	Katumaksomabs	Kontrole
Pacienti, n	85	44	85	44
Pacienti ar epizodi, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
PuFS [dienas], mediāna	48	11	30	14
(95 % TI)	37,59	9,20	20,45	8,17
P vērtība (<i>log rank tests</i>)	< 0,0001		< 0,0001	
Riska attiecība (<i>RA</i>) (95 % TI)	Nav aprēķināts		Nav aprēķināts	

Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumā plānotajā termiņā bez terapeitiskas punkcijas, tika cenzēti plānotā pētījuma beigās. Pacienti, kuri pārtrauca dalību pētījumā pēc randomizācijas, bet pirms punkcijas mērķa kritērija vai nāves, tika cenzēti priekšlaicīgas pārtraukšanas dienā.

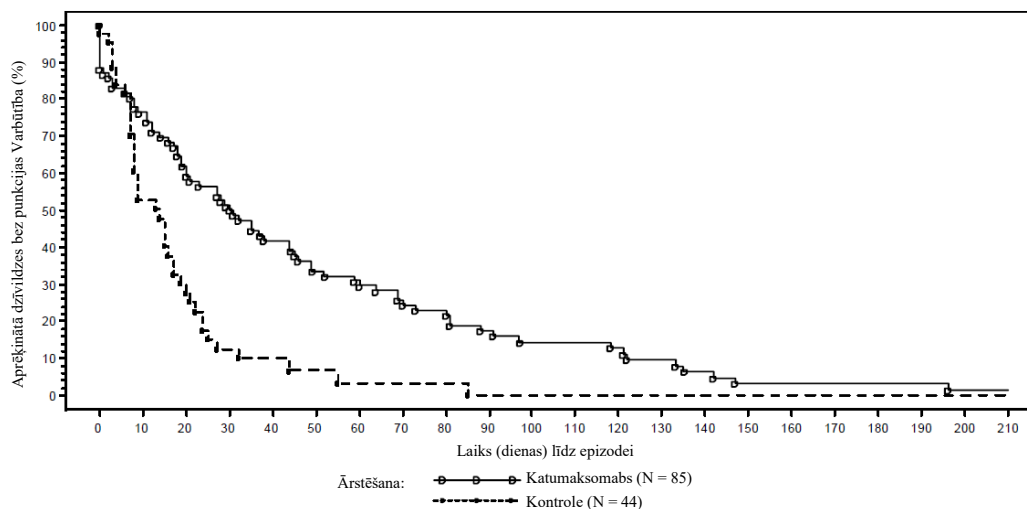
RA: Riska attiecība, *PuFS*: dzīvildze bez punkcijas.

1. attēls. Dzīvildzes bez punkcijas Kaplāna-Meijera līkne pētījumā IP-REM-AC-01

Olnīcu
vēzis



Cits
vēzis



Salīdzinot tikai ar paracentēzi (kontrole), ārstēšana ar paracentēzi un katumaksomabu pacientiem ar

ļaušanas ascītu EpCAM pozitīvu karcinomu dēļ pagarina dzīvildzi bez punkcijas no 11 līdz 48 dienām olnīcu vēža pacientiem un no 14 līdz 30 dienām pacientiem ar citu vēzi.

Pēc galvenā pētījuma perioda beigām pacienti tika novēroti vēl līdz dzīves beigām, lai novērtētu vispārējo dzīvildzi. Pacienti, kuri saņēma paracentēzi (kontrolē), pēc galvenā pētījuma perioda beigām varēja pāriet uz paracentēzi un katumaksomabu; tomēr šie pacienti tika uzskatīti par kontroles grupas pacientiem, neskatoties uz pāreju. Pacientiem, kuri saņēma paracentēzi un katumaksomabu, vispārējā dzīvildze nepasliktinājās salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma paracentēzi (4. tabula).

4. tabula. Vispārējā dzīvildze pētījumā IP-REM-AC-01

	Paracentēze + katumaksomabs (N=170)	Paracentēze (kontrolē)¹ (N=88)
Riska attiecība (RA)	0,798	
95 % TI attiecībā uz RA	[0,606; 1,051]	
6 mēnešu dzīvildzes rādītājs	27,5 %	17,1 %
1 gada dzīvildzes rādītājs	11,4 %	2,6 %
Vispārējās dzīvildzes mediāna (dienas)	72	71

¹ Pacienti, kuri pārgāja, tika uzskatīti par kontroles grupas pacientiem, neskatoties uz pāreju uz paracentēzi ar katumaksomaba terapiju; kontroles grupā tie bija 45 no 88 (51 %) pacientiem.

Imūngenitāte

Antivielu pret katumaksomabu inducēšana ir žurkas-peles monoklonālo antivielu raksturīga iedarbība. Reģistrācijas pētījumā iegūtie dati par katumaksomabu liecina, ka < 10 % pacientu pirms 4. infūzijas bija pozitīvas antivielas pret katumaksomabu.

Antivielas pret katumaksomabu bija 95 % pacientu vienu mēnesi pēc pēdējās katumaksomaba infūzijas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Korjuny visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ļaušanas ascītu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Katumaksomaba farmakokinētiku pēc četrām intraperitoneālām 10, 20, 50 un 150 mikrogramu katumaksomaba infūzijām 6 stundu ilgas infūzijas laikā un pēc tām pētīja īpašā pētījumā 13 pacientiem ar simptomātisku ļaušanas ascītu, ko izraisījis EpCAM pozitīvas karcinomas.

Katumaksomabs bija nosakāms ascīta šķidrumā un plazmā. Koncentrācija paaugstinājās līdz ar infūziju skaitu un devām, ko lietoja lielākajai daļai pacientu. Koncentrācijai plazmā bija tendence pazemināties pēc maksimālās sasniegšanas pēc katras devas.

Uzsūkšanās

Katumaksomabu ievada intraperitoneālā veidā, tāpēc tas ir nekavējoties pieejams ļaušanas ascītu šūnu mērķa atrašanās vietā peritoneālajā dobumā.

Izkliede

Pēc intraperitoneālas infūzijas katumaksomabs izkļiedžas ascīta šķidrumā kā darbības vietā. Ascītu šķidruma C_{max} vidējā vērtība un mediāna bija attiecīgi 7122 un 3270 pg/ml.

Pēc intraperitoneālas ievadīšanas un saistīšanās ar mērķa šūnām peritoneālajā dobumā, atlikušais katumaksomabs sasniedz sistēmisko cirkulāciju neizmainītā veidā. Ģeometriskā vidējā C_{max} plazmā bija 0,5 ng/ml (diapazons no 0 līdz 2,3), un ģeometriskais vidējais plazmas AUC bija 1,7 dienas* ng/ml (diapazons < LLOQ (*lower limit of quantification*; zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža)

līdz 13,5).

Ascīta un katumaksomaba līmeņa plazmā mainīgums pētāmām personām bija augsts, jo ascīta tilpums un ļaundabīgo šūnu slodze peritoneālajā dobumā bija atšķirīgi.

Metabolisms un eliminācija

Katumaksomaba metabolisms un eliminācija ir līdzīga endogēnā IgG metabolismam un eliminācijai, t. i., galvenokārt ar proteolītisko katabolismu visā organismā; tas primāri nav atkarīgs no eliminācijas caur nierēm un aknām.

Sistēmiskam katumaksomabam, t. i., atlikušais (ne mērķa saistītais) katumaksomabs, kas sasniedza asinsriti no peritoneālā dobuma, ģeometriskais vidējais šķietamais terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 2,5 dienas (diapazons no 0,7 līdz 17,5).

Īpašas pacientu grupas

Pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Katumaksomaba lietošana dzīvnieku modeļos neizraisīja nekādas patoloģiskas vai ar zālēm saistītas akūtas toksicitātes pazīmes vai lokālas nepanesamības pazīmes injekcijas/infūzijas vietā. Tomēr šai atradei ir ierobežota nozīme, jo katumaksomabs ir ļoti specifisks katrai sugai.

Atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes, reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāts (E331)

Citronskābes monohidrāts (E330)

Polisorbāts 80 (E433)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas

Pagatavotais šķīdums infūzijai ir fizikāli un ķīmiski stabils 48 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un 24 stundas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C. Mikrobioloģisku apsvērumu dēļ zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildībā un parastos apstākļos nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce (I klases stikla, silikonizēta) ar virzuļa aizbāzni (brombutilkaučuka) un *luer* noslēgšanas sistēmu (silikonizēta polipropilēna un polikarbonāta), ar uzgaļa vāciņu (brombutilkaučuka). Ir arī pievienota kanile.

Korjuni 10 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Pilnšļirce satur 0,1 ml koncentrāta šķīduma pagatavošanai un tiek iepakota kastītē ar zilas krāsas kodu. Iepakojuma lielums: 3 pilnšļirces un 5 kaniles.

Korjuni 50 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Pilnšļirce satur 0,5 ml koncentrāta šķīduma pagatavošanai un tiek iepakota kastītē ar sarkanas krāsas kodu.

Iepakojuma lielums: 4 pilnšļirces un 5 kaniles.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Materiāls un aprīkojums, kas nepieciešams Korjuni atšķaidīšanai un ievadīšanai:

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām;
- 50 ml polipropilēna šļirces;
- vāciņš 50 ml polipropilēna šļircēm;
- polietilēna perfūzijas sistēma ar iekšējo diametru 1 mm un garumu 150 cm;
- polikarbonāta infūzijas vārsti/Y savienojumi;
- ar silikonu pārklāti poliuretāna katetri;
- precizitātes perfūzijas sūkņi.

Atšķaidīšana pirms ievadīšanas

Korjuni jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot atbilstošu aseptisku metodi.

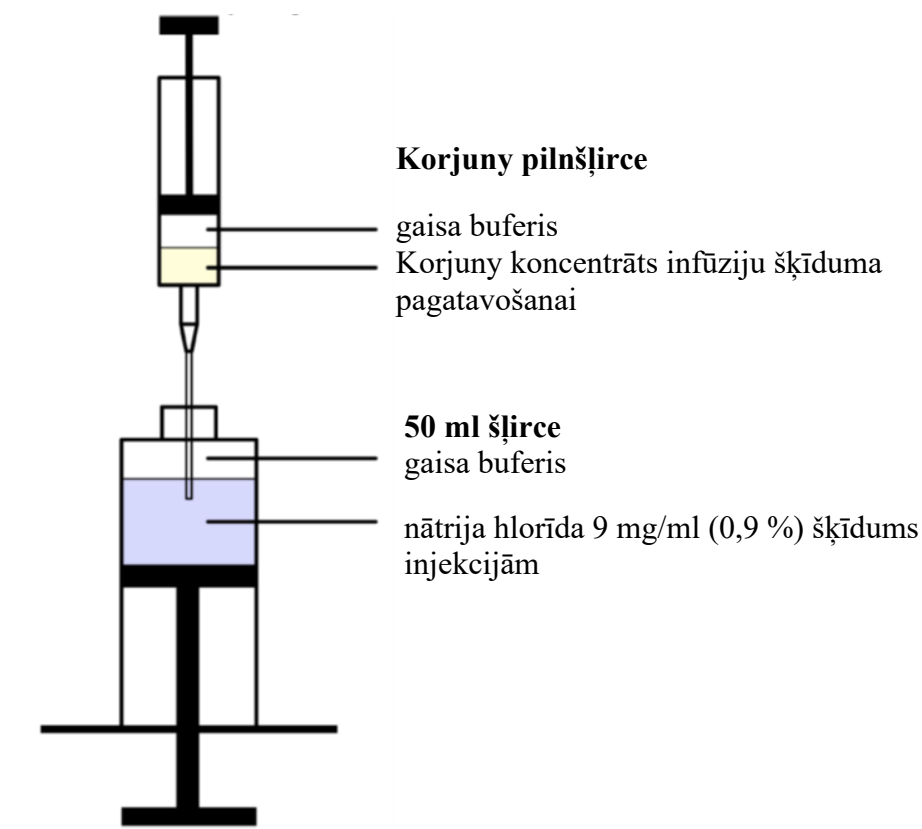
Pilnšļirces ārējā virsma nav sterila.

- Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, kas norādīts 5. tabulā, ievieļ ar 50 ml šļirci.
- 50 ml šļircē ir iekļauts papildu gaisa buferis vismaz 3 ml.
- Korjuni pilnšļirces ar nepieciešamo stiprumu, kas norādīts turpmāk 5. tabulā, vizuāli pārbauda, vai tajās nav svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas.
- Pilnšļirces uzgali vērš uz augšu un uzgaļa vāciņu uzmanīgi noņem. **Neraut** un negriezt vāciņu.
- Pievienoto kanili piestiprina pie pilnšļirces, un kaniles aizsargu noņem. Katrai šļircei jālieto jauna kanile.
- Kanili ievieto caur 50 ml šļirces atveri tā, lai kanili iegremdētu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām (2. attēls).
Neievadīt Korjuni pilnšļirci tieši pacientam.
- Visu pilnšļirces saturu injicē nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām.
- Virzuļa stieni **nedrīkst ievilkt** atpakaļ, lai izskalotu pilnšļirci, lai izvairītos no inficēšanas un pārliecinātos, ka tiek injicēts pareizais tilpums.
- Pamatojoties uz 5. tabulu, iepriekšējos soļus atkārto, lai 50 ml šļircē ievadītu vajadzīgo skaitu pilnšļirču.
- 50 ml šļirci noslēdz ar vāciņu un uzmanīgi sakrata, lai sajauktu šķīdumu.

- Pēc vāciņa noņemšanas no 50 ml šļirces tiek izvadīti visi gaisa burbuļi.
- Sarkana novelkama uzlīme, kas ir ievietota kartona vāciņa iekšpusē un kurā redzams teksts “Atšķaidīts Korjuny. Tikai intraperitoneālai lietošanai.” jāpiestiprina 50 ml šļircei. Tas ir piesardzības pasākums, lai nodrošinātu, ka Korjuny ievada tikai intraperitoniāli.
- 50 ml šļirce tiek ievietota infūzijas sūknī.

5. tabula. Pilnšļirču skaits un tilpumi, kas nepieciešami Korjuny šķīduma pagatavošanai intraperitoneālai infūzijai

Infūzija/deva	10 mikrogramu pilnšļirču skaits	50 mikrogramu pilnšļirču skaits	Kopējais Korjuny koncentrāta tilpums infūziju šķīduma pagatavošanai	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām	Galīgais zāļu ievadīšanas tilpums
Pirmā infūzija/ 10 mikrogrami	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Otrā infūzija/ 20 mikrogrami	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infūzija/ 50 mikrogrami	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infūzija/ 150 mikrogrami	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Lietošanas veids

Katetru, kas paredzēts intraperitoneālai zāļu ievadīšanai, jāievada ultraskaņas kontrolē ārstam ar pieredzi intraperitoneālā zāļu ievadīšanā. Katetru izmanto ascīta drenāžai un atšķaidīta Korjuny un 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām ievadīšanai. Ieteicams, lai katetrs paliktu vēdera dobumā visā ārstēšanas periodā. To var izņemt nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas, pamatojoties uz ārstējošā ārsta lēmumu.

Pirms katras Korjuny ievadīšanas ascīta šķidrums ir jānovada, līdz izbeidzas spontāna plūsma vai mazinās simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam pirms katras Korjuny ievadīšanas jāievada 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķiduma injekcijām, lai veicinātu antivielu izplatīšanos vēdera dobumā.

Atšķaidīts Korjuny šķidrums infūzijām tiek ievadīts intraperitoneāli infūzijas laikā, kas ilgst vismaz 3 stundas, izmantojot pastāvīgu infūzijas sūkņa sistēmu, kā norādīts turpmāk.

- Pievienotais infūzijas sūkņa perfūzijas sistēmas aprīkojums ir iepriekš uzpildīts ar atšķaidītu Korjuny šķidrumu infūzijai.
- Perfūzijas sistēma ir savienota ar Y savienojumu.
- Paralēli katrai Korjuny ievadīšanai ievada 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķiduma injekcijām caur infūzijas vārstu/Y savienojumu katetra perfūzijas priekšgalā.
- Sūkņa ātrumu koriģē atbilstoši ievadāmajam tilpumam un plānotajam infūzijas laikam vismaz 3 stundas.
- Kad 50 ml šļirce, kas satur atšķaidītu Korjuny šķidrumu infūzijām, ir tukša, to aizstāj ar 50 ml šļirci, kas satur 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķidrumu injekcijām, lai nemainītos apstākļos izmantotu atlikušo tilpumu perfūzijas sūknī (aptuveni 2 ml). Atlikušo nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķidrumu injekcijām var izmest.
- Katetrs tiek turēts aizvērts līdz nākamajai infūzijai.
- Nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas veic ascīta drenāžu līdz spontānas plūsmas izbeigšanai. Pēc tam katetru var noņemt.

Likvidēšana

Īpašu prasību nav.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 10. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Korjūny laiž tirgū, visiem pacientiem/aprūpētajiem, kuriem paredzēts lietot katmaksomabu, ir piekļuve/tiek nodrošināta pacienta kartīte, kurā informēs un izskaidros pacientiem citokīna atbrīvošanās sindroma (CRS) un

sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroma (SIRS) riskus. Pacienta kartītē ir iekļauts arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu, par to, ka pacients saņem katumaksomabu.

Pacienta kartītē jāiekļauj šāda galvenā informācija:

- citokīnu atbrīvošanās sindroma/sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroma galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- apraksts par to, kad steidzami vērsties pie veselības aprūpes sniedzēja vai lūgt neatliekamu palīdzību, ja parādās citokīnu atbrīvošanās sindroma/sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroma pazīmes un simptomi;
- ārsta, kas parakstījis zāles, kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Korjūny 10 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
catumaxomab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena pilnšļirce satur 10 mikrogramus katumaksomaba / 0,1 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Papildinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma
pagatavošanai
3 pilnšļirces
5 sterilas kanīles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, kas pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/24/1826/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Pilnšļirce****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Korjūny 10 mikrogramu sterils koncentrāts
catumaxomabTikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Korjūny 50 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
catumaxomab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena pilnšļirce satur 50 mikrogramus katumaksomaba / 0,5 ml šķīduma, kas atbilst 0,1 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Papildinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
4 pilnšļirces
5 sterilas kanīles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intraperitoneālai lietošanai pēc
atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, kas pasargātu no gaismas.

10 ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/24/1826/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Pilnšļirce****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Korjūny 50 mikrogramu sterils koncentrāts
catumaxomabTikai intraperitoneālai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

BRĪDINĀJUMA TEKSTS PAŠLĪPOŠAI UZLĪMEI, KAS JĀPIELĪMĒ 50 ml ŠĻIRCEI, KAS SATUR ATŠĶAIDĪTU KORJUNY ŠĶĪDUMU INFŪZIJĀM

(Ārējās kartona kārbas daļa)

Atšķaidīts Korjuny.

Tikai intraperitoneālai lietošanai.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Korjony 10 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Korjony 50 mikrogramu koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Catumaxomab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanu uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Korjony un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jums jāzina pirms Korjony lietošanas
3. Kā lietot Korjony
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Korjony
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Korjony n kādam nolūkam tās lieto

Korjony satur aktīvo vielu katumaksomabu. Katumaksomabs ir monoklonāla antivielu — olbaltumvielas veids, kas piesaistās pie mērķa uz vēža šūnu virsmas. Šo mērķi sauc par epitēlija šūnu adhēzijas molekulu (EpCAM), un tas atrodas uz dažādu vēža šūnu veidu virsmas. Tas ir sastopams arī uz vēža šūnām ascīta šķīdumā. Ļaundabīgs ascīts ir vēža pacientiem vēdera dobumā uzkrājies šķidrums, kas satur vēža šūnas.

Katumaksomabs aktivizē imūnās sistēmas (organisma dabiskās aizsargsistēmas daļa) šūnas, lai tās iznīcinātu vēža šūnas.

Korjony lieto ļaundabīga ascīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja vēža standarta ārstēšana vairs nav iespējama.

2. Kas jums jāzina pirms Korjony lietošanas

Nelietojiet Korjony šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret katumaksomabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- alerģija pret žurkas un/vai peles olbaltumvielām;

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Korjony lietošanas vai ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

- pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu. Tā ir nopietna imūnā reakcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, zems asinsspiediens, drebuļi, apgrūtināta elpošana, nogurums, galvassāpes, paātrināta sirdsdarbība un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs. Lūdzu, ņemiet vērā pacienta kartītē sniegtos norādījumus, piemēram, kad Jums ir jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības. Pirms katras Korjony infūzijas Jums var ievadīt zāles, kas palīdz samazināt citokīnu atbrīvošanās sindroma iespējamās blakusparādības;
- tā sauktā sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroma pazīmes. Iespējamās pazīmes ir drudzis, pastiprināta sirdsdarbība, ātrāka elpošana un patoloģisks balto asins šūnu skaits. Ja Jums rodas

kādas no šīm pazīmēm, nekavējoties sazinieties ar ārstu un apsveriet pacienta kartītē sniegtos norādījumus;

- infekcija vai infekcijas pazīmes, piemēram, karstuma sajūta, drudzis, drebuļi vai trīce, iekaisis kakls vai čūlas mutes dobumā. Infekcija tiks ārstēta pirms Korjony ievadīšanas;
- maza asins tilpuma simptomi, piemēram, aukstas rokas un pēdas, reibonis, apgrūtināta urinēšana, paaugstināta sirdsdarbība vai vājums;
- simptomi, kas liecina par zemu olbaltumvielu līmeni asinīs, piemēram, vājums, elpas trūkums vai šķidrums aiztūre;
- zems asinsspiediens ar tādiem simptomiem kā reibonis, ģībšana vai vājums;
- aknu darbības traucējumi, tajā skaitā asins receklis vai vārtu vēnas nosprostošanās (asinsvads, kas transportē asinis uz aknām no zarnām, liesas, aizkuņģa dziedzera un žultspūšļa);
- nieru darbības traucējumi.

Analīzes un izmeklējumi

- Pirms Korjony lietošanas ārsts pārbaudīs, vai Jums nav slimības, kas var ietekmēt asinsriti. Tas ietver asins tilpuma, olbaltumvielu līmeņa asinīs, asinsspiediena, pulsa un nieru darbības analīzes.
- Korjony infūzijas laikā vai pēc tās Jums var rasties ar infūziju saistītas reakcijas. Dažreiz tās var būt smagas ar tādiem simptomiem kā drudzis, pazemināts asinsspiediens, drebuļi, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, muskuļu un locītavu sāpes, ļoti ātra sirdsdarbība un elpas trūkums. Ārstam ieteicams novērot Jūs vismaz 24 stundas pēc pirmās infūzijas un vismaz 6 stundas pēc katras nākamās infūzijas.
- Ārstēšanas ar Korjony laikā ārsts var arī nozīmēt analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību.

Bērni un pusaudži

Korjony nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Korjony

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Korjony nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, barojot bērnu ar krūti un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Korjony ietekme uz augļa attīstību nav zināma, un nevar izslēgt risku jaundzimušajam/bērnā.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Korjony jālieto efektīva kontracepcija.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā.

Nav zināms, vai katumaksomabs nokļūst mātes pienā. Var būt risks jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti. Konsultējieties ar ārstu, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja zāļu ievadīšanas laikā vai pēc tās Jums rodas tādas blakusparādības kā reibonis vai ar infūziju saistītas blakusparādības.

Korjony satur polisorbātu 80 un nātriju

Šīs zāles satur 21,6 mikrogramus polisorbāta 80 katrā Korjony 10 mikrogramu pilnšļircē un 108 mikrogramus polisorbāta 80 katrā 50 mikrogramu Korjony pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir kāda zināma alerģija.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Vienā infūzijā ievadītā nātrija daudzums ir lielāks nekā zālēs esošais, jo koncentrātu atšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu. Pirms katras Korjony ievadīšanas ievada papildu 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, un paralēli katrai Korjony ievadīšanai ievada 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.

3. Kā lietot Korjuny

Jūs saņemsiet Korjuny ārsta, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, uzraudzībā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā Jūs saņemsiet zāles, lai samazinātu Korjuny izraisīto drudzi, sāpes vai iekaisumu.

Korjuny ievada infūzijas veidā vēdera dobumā vismaz 3 stundu laikā, bet ne ilgāk kā 6 stundu laikā. Jums tiks ievadītas 4 infūzijas, kas atbilst devu palielinošam grafikam: 10, 20, 50 un 150 mikrogrami. Infūziju starpā ir vismaz 2 kalendārās dienas bez infūzijas. Piemēram, Jūs saņemsiet infūziju 0., 3., 7. un 10. dienā. Tomēr, lai samazinātu blakusparādību risku, ārsts var izlemt pagarināt laiku starp infūzijām. Kopējais ārstēšanas periods nedrīkst pārsniegt 21 dienu.

Katrs tiek ievietots vēdera dobumā visu ārstēšanas laiku, līdz dienai pēc pēdējās infūzijas.

Pēc pirmās Korjuny infūzijas ārsts novēros Jūs vismaz 24 stunda, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, un vismaz 6 stundas pēc katras turpmākās infūzijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- **ar infūziju saistītas blakusparādības**
Korjuny infūzijas laikā un pēc tās pacientiem var rasties ar infūziju saistītas blakusparādības. Tās ietver tādus simptomus kā drudzis, zems asinsspiediens, drebuļi, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, muskuļu un locītavu sāpes. Tas var izraisīt arī strauju sirdsdarbību, elpas trūkumu, ādas simptomus un nogurumu. Šie simptomi parādās galvenokārt 24 stundu laikā pēc infūzijas, un var kļūt dzīvībai bīstami. Šo blakusparādību gadījumā nepieciešama tūlītēja ārstēšana.

Ārsts var apsvērt Korjuny infūzijas ātruma samazināšanu vai papildu ārstēšanas uzsākšanu, lai mazinātu nopietnus simptomus.

Citas blakusparādības var rasties ar šādu biežumu:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- iekaisuma reakcijas sindroms, ko dēvē par citokīnu atbrīvošanās sindromu, skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".
- slikta dūša, vemšana, caureja;
- sāpes vēderā;
- drudzis, drebuļi, nogurums, sāpes;
- paaugstināts C-reaktīvā proteīna (iekaisuma marķiera) līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcija;
- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- palielināts balto asins šūnu vai īpašu balto asins šūnu, ko sauc par neitrofiliem leukocītiem, skaits;
- noteiktu balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, trūkums;
- sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms – skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā";

- paaugstināta jutība;
- samazināta ēstgriba;
- dehidratācija;
- zems nātrijs, kālijs vai kalcija līmenis asinīs;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- pazemināts olbaltumvielu, piemēram, albumīna, līmenis asinīs;
- nemiers;
- reibonis;
- paātrināta sirdsdarbība;
- zems vai augsts asinsspiediens;
- pietvīkums, karstuma viļņi;
- nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās;
- grēmas;
- sāpes vēdera augšdaļā;
- daļēja zarnu nosprostošanās;
- paaugstināts bilirubīna, dzeltenas, asins pigmenta noārdīšanās vielas, līmenis asinīs;
- žultsceļu iekaisums;
- alerģisks ādas iekaisums;
- izsitumi, ādas apsārtums, nieze;
- pārmērīga svīšana;
- muguras sāpes, muskuļu sāpes, locītavu sāpes;
- asinis urīnā, olbaltumvielu pazīmes urīnā;
- vājums;
- sāpes krūtīs;
- iekaisums;
- audu pietūkums, ko izraisa pārmērīgs šķidruma daudzums;
- gripai līdzīgs stāvoklis;
- slikta pašsajūta;
- šķidruma uzkrāšanās rokās un/vai kājās;
- nepietiekama skābekļa piegāde visam organismam vai ķermeņa daļai;
- apgrūtināta elpošana, šķidrums krūškurvī;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, piemēram, alanīna aminotransferāze, aspartāta aminotransferāze, sārmainā fosfatāze un gamma glutamīltransferāze;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- paaugstināts urīnvielas, prokalcitonīna, amilāzes, kreatinīna fosfatāzes līmenis asinīs, kas ir muskuļu audu noārdīšanās produkts un ko sauc par kreatinīnu;
- pazemināts sarkano asins šūnu pigmenta līmenis;
- palielināts trombocītu skaits asinīs;
- samazināts kopējais olbaltumvielu daudzums;
- samazināta ķermeņa masa.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- piena sēnīte;
- ādas infekcija;
- zemādas taukaudu iekaisums ar ādas mezgliem uz apakšstilbiem;
- *herpes simplex* infekcija, lokalizēta infekcija, urīnceļu infekcija;
- plaušu iekaisums;
- samazināts trombocītu skaits asinīs, samazināta asins recēšana;
- balto asins šūnu, piemēram, neitrofilo leukocītu, trūkums;
- zems cukura līmenis asinīs;
- zems magnija līmenis asinīs;
- šķidruma aizture;
- nemiers, depresija;
- neapastas sajūtas, piemēram, durstoša sajūta, tirpšana un nieze;

- jušanas traucējumi rokās vai pēdās, ko izraisa nervu bojājumi;
- nervu darbības traucējumi, kas vienlaicīgi ietekmē daudzus roku un/vai kāju nervus;
- ģībonis, letargija;
- nekontrolējama trīce, krampju lēkmes;
- garšas traucējumi;
- neskaidra redze;
- paaugstināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība;
- sirds vājums;
- plaušu artērijas nosprostošanās;
- elpošanas distress, bronhiālo muskuļu krampji;
- klepus, žagas;
- iekaisuma šūnu vai audzēja šūnu migrācija plaušu audos, plaušu mazspēja;
- sāpes rīklē un balsenē;
- ātrāka elpošana, sēkšana;
- patoloģiski krampji;
- sausa mute;
- vēdera izejas trūkums;
- samazināta kuņģa iztukšošanās;
- sāpes vēdera lejasdaļā;
- vēdera stīvums;
- šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā;
- žults atpakaļplūsma no tievās zarnas pirmās daļas kuņģī;
- kuņģa darbības traucējumi;
- samazināta vēdera un zarnu iztukšošanās;
- apvalka, kas aptver vēdera dobumu un vēdera orgānus, iekaisums;
- rīstīšanās;
- tievās zarnas nosprostošanās;
- nepatīkama sajūta kuņģī;
- asins vemšana;
- mutes gļotādas iekaisums;
- aknu iekaisums ar šūnu bojāeju, zāļu izraisīts aknu iekaisums;
- aknu mazspēja;
- samazināta žults plūsma;
- patoloģiska aknu darbība;
- ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, ko izraisa aknu darbības traucējumi;
- nakts svīšana;
- plaukstu apsārtums, nātrene un citas ādas reakcijas;
- kaulu sāpes, sāpes sānos;
- sāpes, kas ietekmē muskuļus un skeletu, sāpes rokās un kājās;
- sāpīga un apgrūtināta urinācija, samazināta urīna izdalīšanās;
- palielināts balto asins šūnu skaits urīnā;
- nieru mazspēja, sāpes nierēs;
- iekaisums ievadīšanas vietā;
- sāpes katetra ievadīšanas vietā, šķidruma noplūde;
- sāta sajūta pēc ļoti maz ēdiena;
- aukstuma vai karstuma sajūta;
- reakcija injekcijas vietā;
- gļotādu iekaisums;
- slāpes;
- ādas apsārtums katetra ievadīšanas vietā;
- vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās;
- sāpes iegurnī;
- patoloģiski aknu funkcionālo testu rādītāji, paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- paaugstināts aknu enzīmu transamināžu līmenis;

- samazināts skābekļa piesātinājums asinīs;
- paaugstināts konjugētā bilirubīna, urīnskābes, fibrinogēna, laktātdehidrogenāzes, lipāzes līmenis asinīs;
- pazemināts dzelzs, hlorīda līmenis asinīs;
- pazemināta ķermeņa temperatūra;
- samazināts asins šūnu procentuālais īpatsvars asinīs;
- urobilīns urīnā;
- šūnas urīnā, tajā skaitā baltās asins šūnas;
- pagarināts aktivētā tromboplastīna laiks –asins recēšanas kontroles analīze;
- palielināts Starptautiskais standartizētais rādītājs, kas liecina, ka asins recēšana notiek pārāk lēni;
- traucējumi zāļu ievadīšanas laikā: sāpes, blakus esošās brūces malu novirzes, anastomozes komplikācijas (piemēram, asiņošana vai noplūde asinsvadu vai dobu orgānu savienojumu vietās).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas** kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Korjuni

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotais infūzijas šķīdums jāizlieto nekavējoties.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Korjuni satur

- Aktīvā viela ir katumaksomabs.
Viena pilnšļirce Korjuni 10 mikrogrami satur 10 mikrogramus katumaksomaba / 0,1 ml koncentrāta, kas atbilst 0,1 mg/ml.
Viena pilnšļirce Korjuni 50 mikrogrami satur 50 mikrogramus katumaksomaba /0,5 ml koncentrāta, kas atbilst 0,1 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs citrāts (E331), citronskābes monohidrāts (E330), polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu “Korjuni satur polisorbātu 80 un nātriju”.

Korjuni ārējais izskats un iepakojums

Korjuni ir dzidrs un bezkrāsains koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) iepriekš uzpildītās stikla šļircēs ar uzgaļa vāciņiem.

Iepakojuma izmēri:

- Korjuni 10 mikrogrami: 3 pilnšļirces un 5 kanīles kartona kastītē ar zilu krāsas kodu;
- Korjuni 50 mikrogrami: 4 pilnšļirces un 5 kanīles kartona kastītē ar sarkanu krāsas kodu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Atnahs Pharma Netherlands B. V.

Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dānija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Materiāls un aprīkojums, kas nepieciešams Korjuny atšķaidīšanai un ievadīšanai

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām;
- 50 ml polipropilēna šļirces;
- vāciņš 50 ml polipropilēna šļircēm;
- polietilēna perfūzijas sistēma ar iekšējo diametru 1 mm un garumu 150 cm
- polikarbonāta infūzijas vārsti/Y savienojumi
- ar silikonu pārklāti poliuretāna katetri;
- precizitātes perfūzijas sūkņi.

Atšķaidīšana pirms ievadīšanas

Korjuny jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot atbilstošu aseptisku metodi.

Pilnšļirces ārējā virsma nav sterila.

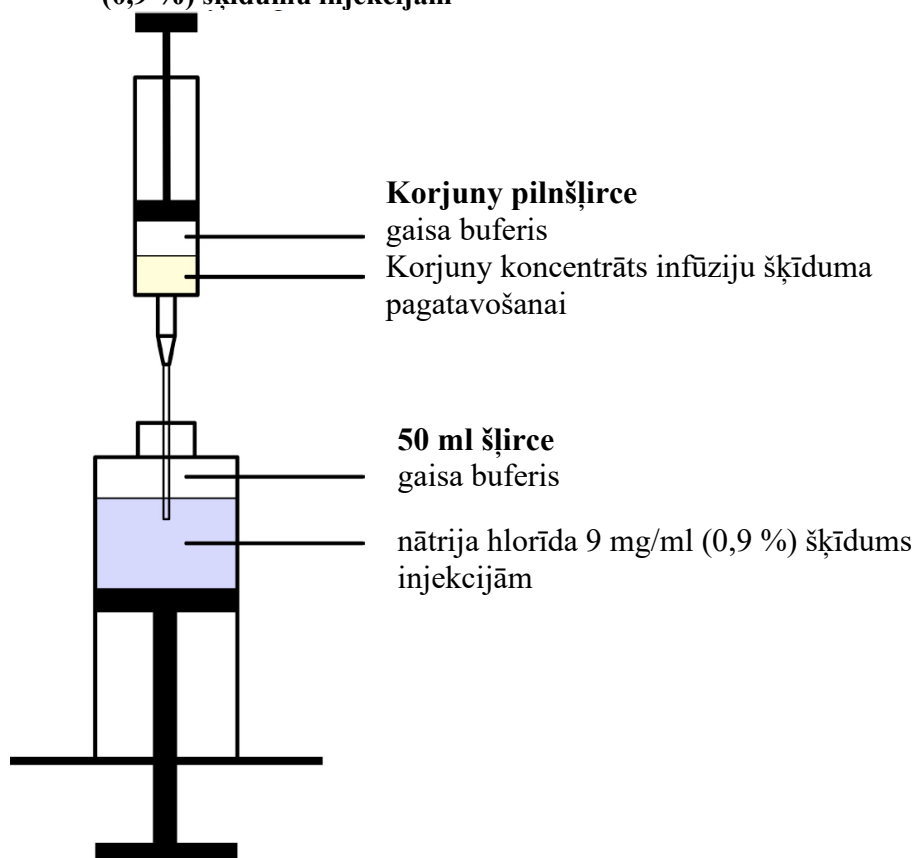
- Tabulā norādīto nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu ievielk ar 50 ml šļirci.
- 50 ml šļircē ir iekļauts papildu gaisa buferis vismaz 3 ml.
 - Korjuny pilnšļirces ar nepieciešamo stiprumu, kas norādīts turpmāk 5. tabulā, vizuāli pārbauda, vai tajās nav svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas.
- Pilnšļirces uzgali vērš uz augšu un uzgaļa vāciņu uzmanīgi noņem. **Neraut** un negriezt vāciņu.
- Pievienoto kanili piestiprina pie pilnšļirces, un kaniles aizsargu noņem. Katrai šļircei jālieto jauna kanile.
- Kanili ievieto caur 50 ml šļirces atveri, lai kanili iegremdētu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām (2. attēls).
Neievadīt Korjuny pilnšļirci tieši pacientam.
- Visu pilnšļirces saturu injicē nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām. Virzuļa stieni **nedrīkst ievilkt** atpakaļ, lai izskalotu pilnšļirci, lai izvairītos no inficēšanas un pārliecinātos, ka tiek injicēts pareizais tilpums.
- Pamatojoties uz tabulu, iepriekšējos soļus atkārto, lai 50 ml šļircē injicētu nepieciešamo pilnšļircu skaitu.
- 50 ml šļircei noslēdz ar vāciņu un uzmanīgi sakrata, lai sajauktu šķīdumu.
- Pēc vāciņa noņemšanas no 50 ml šļirces tiek izvadīti visi gaisa burbuļi.
 - Sarkana novelkama uzlīme, kas ir ievietota kartona vāciņa iekšpusē un kurā redzams teksts "Atšķaidīts Korjuny. Tikai intraperitoneālai lietošanai." jāpiestiprina 50 ml šļircei. Tas ir

- piesardzības pasākums, lai nodrošinātu, ka Korjuni ievada tikai intraperitoneāli.
- 50 ml šļirce tiek ievietota infūzijas sūknī.

Tabula. Pilnšļirču skaits un tilpums, kas nepieciešami Korjuni šķīduma pagatavošanai intraperitoneālai infūzijai

Infūzija/deva	10 mikrogramu pilnšļirču skaits	50 mikrogramu pilnšļirču skaits	Kopējais Korjuni koncentrāta tilpums infūziju šķīduma pagatavošanai	Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām	Galīgais zāļu ievadīšanas tilpums
Pirmā infūzija/ 10 mikrogrami	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Otrā infūzija/ 20 mikrogrami	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infūzija/ 50 mikrogrami	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infūzija/ 150 mikrogrami	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Attēls. Korjuni pārvešana no pilnšļirces uz 50 ml šļirci, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām



Pagatavotais šķīdums infūzijai ir fizikāli un ķīmiski stabils 48 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un 24 stundas temperatūrā, kas nepārsniedz 25 °C. Mikrobioloģisku apsvērumu dēļ zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildībā un parastos apstākļos nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Lietošanas veids

Katetru, kas paredzēts intraperitoneālai zāļu ievadīšanai, jāievada ultraskaņas kontrolē ārstam ar pieredzi intraperitoneālā zāļu ievadīšanā. Katetru izmanto ascīta drenāžai un atšķaidīta Korjuny un 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām ievadīšanai. Ieteicams, lai katetrs paliktu vēdera dobumā visā ārstēšanas periodā. To var izņemt nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas, pamatojoties uz ārstējošā ārsta lēmumu.

Pirms katras Korjuny ievadīšanas ascītu šķidrums ir jānovada, līdz izbeidzas spontāna plūsma vai mazinās simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam pirms katras Korjuny ievadīšanas jāievada 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, lai veicinātu antivielu izplatīšanos vēdera dobumā.

Atšķaidīts Korjuny šķīdums infūzijām tiek ievadīts intraperitoneāli infūzijas laikā, kas ilgst vismaz 3 stundas, izmantojot pastāvīgu infūzijas sūkņa sistēmu, kā norādīts turpmāk.

- Pievienotais infūzijas sūkņa perfūzijas cauruļu aprīkojums ir iepriekš uzpildīts ar atšķaidītu Korjuny šķīdumu infūzijai.
- Perfūzijas sistēma ir savienota ar Y savienojumu.
- Paralēli katrai Korjuny ievadīšanai ievada 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām caur infūzijas vārstu / Y savienojumu katetra perfūzijas priekšgalā.
- Sūkņa ātrumu koriģē atbilstoši ievadāmajam tilpumam un plānotajam infūzijas laikam vismaz 3 stundas.
- Kad 50 ml šļirce, kas satur atšķaidītu Korjuny šķīdumu infūzijām, ir tukša, to aizstāj ar 50 ml šļirci, kas satur 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nemainītos apstākļos izmantotu atlikušo tilpumu perfūzijas sūknī (aptuveni 2 ml). Atlikušo nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām var izmest.
- Katetrs tiek turēts aizvērts līdz nākamajai infūzijai.
- Nākamajā dienā pēc pēdējās infūzijas veic ascīta drenāžu līdz spontānas plūsmas izbeigšanai. Pēc tam katetru var noņemt.

Likvidēšana

Īpašu prasību nav.