

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Korjuny 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat
Korjuny 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Korjuny 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat

Üks süstel sisaldab 10 mikrogrammi katumaksomabi* 0,1 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

* roti-hiire hübriidne IgG2 monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud roti-hiire hübriidses hübridoomi rakuliinis

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks süstel sisaldab 21,6 mikrogrammi polüsorbaat 80-t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Korjuny 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat

Üks süstel sisaldab 50 mikrogrammi katumaksomabi* 0,5 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

*roti-hiire hübriidne IgG2 monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud roti-hiire hübriidses hübridoomi rakuliinis

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks süstel sisaldab 108 mikrogrammi polüsorbaat 80-t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).
Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Korjuny on näidustatud pahaloomulise astsiidi intraperitonaalseks raviks epiteeliraku adhesioonimolekul (*epithelial cellular adhesion molecule*, EpCAM) positiivse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobi edasine süsteemne vähiravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Korjunyt tuleb manustada vähiravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

EpCAMi määramine

EpCAM-positiivsust (≥ 400 EpCAM-positiivset rakku/ 10^6 analüüsitud astsiidirakku) tuleb hinnata CE-märgisega *in vitro* diagnostikauuringuga, mis vastab ettenähtud eesmärgile. Kui CE-märgisega *in vitro* diagnostikauuring ei ole kättesaadav, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi (vt lõik 5.1).

Annustamine

Enne intraperitoneaalset infusiooni on soovitatav teha tsütokiinide vabanemise sümptomite vastast profülaktilist ravi, sealhulgas valuvaigistava, palavikuvastase ja mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Katumaksomabiga tehtava ravi kõrvaltoimeid tuleb ravida meditsiinilise näidustuse ja kehtiva ravistandardi kohaselt.

Korjuni annustamisskeem sisaldab 4 intraperitoneaalset infusiooni, mis on loetletud tabelis 1.

Tabel 1. Korjuni annustamisskeem

Infusiooni number	Annus	Päev
1	10 µg	0
2	20 µg	3
3	50 µg	7
4	150 µg	10

Pärast Korjuni esimest infusiooni peavad patsiendid jääma vähemalt 24 tunniks hoolika meditsiinilise järelevalve alla. Ülejäänud annuste manustamisel võib patsiendid jätta pärast Korjuni infusioone vähemalt 6 tunniks või pikemaks ajaks haiglaravile vastavalt raviarsti otsusele, et kindlustada patsiendi ohutus.

Infusioonipäevade vahelist intervalli võib vajaduse korral raviarsti otsusel pikendada, et minimeerida kõrvaltoimete riski. Kogu raviperiood ei tohiks olla pikem kui 21 päeva.

Eirirühmad

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksafunktsiooni kahjustusega ja/või rohkem kui 70% ulatuses metastaseerunud maksaga ja/või vüratiseeni tromboosi/obstruktsiooniga patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Korjuni tohib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Korjuni tohib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Korjuni ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Korjunit tohib manustada ainult intraperitoneaalse infusiooni teel.

Korjunit ei tohi manustada intraperitoneaalse boolusena ega muid manustamismeid kasutades.

Kasutatava perfusioonisüsteemi teave on esitatud lõigus 6.5.

Korjunit tuleb manustada konstantse kiirusega intraperitoneaalse infusioonina vähemalt 3-tunnise infusiooniajaga. Kliinilistes uuringutes uuriti 3- ja 6-tunniseid infusiooniaegu. Esimese 4 annuse manustamisel võib sõltuvalt patsiendi tervises seisundist kaalutleda 6-tunnist infusiooniaega.

Enne ravimi manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Enne Korjuny manustamist lahjendatakse infusioonilahuse kontsentratsioon naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses. Lahjendatud Korjuny infusioonilahus manustatakse seejärel intraperitoneaalselt konstantse infusioonikiirusega, kasutades asjakohast pumbasüsteemi.

Ravimipreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus roti ja/või hiire valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Korjunyt ei tohi manustada boolusena ega muul teel kui intraperitoneaalselt.

Tsütokiinide vabanemisega seotud sümptomid

Et katumaksomabi seondumisel immuun- ja kasvajakarakkudega vallanduvad proinflammatoorsed ja tsütotoksilised tsütokiinid, on katumaksomabi manustamise ajal ja järel täheldatud tsütokiinide vabanemisega seotud kliinilisi sümptomeid, näiteks palavikku, hüpotensiooni, gastrointestinaalseid sümptomeid, peavalu, müalgia, artralgiat, tahhükardiat, külmavärinaid, respiratoorseid sümptomeid, nahasümptomeid ja väsimust.

Hoolimata eelravist (vt lõigud 4.2 ja 5.1) võib patsientidel tekkida eespool kirjeldatud tsütokiinide vabanemise sündroom intensiivsusega kuni 4. raskusaste (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb nõustada, et nad pöördusid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad mis tahes ajal tsütokiinide vabanemise sündroomi nähud või sümptomid. Tsütokiinide vabanemise sündroomi tuleb ravida meditsiinilise näidustuse ja kehtiva ravistandardi kohaselt.

Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom

Katumaksomabiga tehtava ravi ajal ja pärast seda on teatatud süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom isoleeritud juhtudest (millega kaasnevad palavik, südame löögisageduse ja hingamissageduse suurenemine ning ebanormaalne leukotsüütide arv). Patsiente tuleb nõustada, et nad pöördusid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad mis tahes ajal süsteemse põletikulise reaktsiooni nähud või sümptomid. Süsteemset põletikulist reaktsiooni tuleb ravida meditsiinilise näidustuse ja kehtiva ravistandardi kohaselt.

Ägedad infektsioonid

Immuunsüsteemi häirivate tegurite, eelkõige ägedate infektsioonide korral ei ole katumaksomabi manustamine soovitatav. Patsiente tuleb enne ja pärast Korjuny manustamist jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning asjakohaselt ravida.

Patsientide hemodünaamilist staatust mõjutavad seisundid

Korjunyga ravimise eeltingimus on astsiivedeliku eemaldamise asjakohane meditsiiniline jälgimine, et tagada vereringe ja neerude stabiilne funktsioneerimine. Selleks tuleb astsiivedelikku eemaldada vähemalt spontaanse voolu peatumiseni või sümptomite leevenemiseni.

Enne iga Korjuny infusiooni tuleb hinnata verehulka, vere valgusisaldust, vererõhku, pulssi ja neerufunktsiooni. Enne iga Korjuny infusiooni tuleb kõrvaldada sellised seisundid nagu hüpovoleemia, hüpoproteineemia, hüpotensioon, vereringe dekompensatsioon ja äge neerukahjustus.

Maksafunktsioon

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliinilistes uuringutes täheldati pärast katumaksomabi infusiooni maksanäitajate mõõduvat suurenemist, mis lahenes enamikul patsientidel veidi aega pärast viimase katumaksomabi infusiooni lõppu. Harva võib katumaksomabi kasutamisel tekkida ravimist põhjustatud maksakahjustus või hepatiit, mis võib potentsiaalselt põhjustada maksapuudulikkust, sealhulgas surmlõpet. Korjunyga ravitud patsiente tuleb hoolikalt jälgida kliiniliselt olulise maksanäitajate suurenemise nähtude suhtes.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega ja/või rohkem kui 70% ulatuses metastaseerunud maksaga ja/või vārativēeni tromboosiga/obstruktsiooniga patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi katumaksomabiga tohib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Katumaksomab ei eritu neerude kaudu. Mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud. Nende patsientide ravi Korjunyga tohib kaaluda alles pärast ravi kasulikkuse ja riskide põhjalikku hindamist (vt lõik 5.2).

Kõhuvalu

Kõrvaltoimena esines sageli kõhuvalu. See mõõduv toime tuleneb arvatavasti osaliselt intraperitoneaalsest manustamistest.

Jälgimine

Pärast Korjuny infusiooni lõppu on soovitatav tagada patsiendi hoolikas meditsiiniline jälgimine vähemalt 24 tunni jooksul pärast Korjuny esimest infusiooni ja vähemalt 6 tunni jooksul pärast järgmisi infusioone.

Toimetuleku näitajad ja kehamassiindeks

Kesktes uuringus IP-REM-AC-01 ei uuritud patsiente, kelle Karnofsky indeks oli < 60 ja kehamassiindeks oli < 17 või > 40 kg/m². Nende patsientide ravi üle Korjunyga otsustab raviarst.

Patsiendikaart

Ravimi väljakirjutaja peab patsiendiga arutama Korjuny raviga kaasnevaid riske. Patsiendile tuleb anda patsiendikaart ja selgitada, et ta peab seda alati kaasas kandma. Patsiendikaardis kirjeldatakse tsütokiinide vabanemise sündroomi ja süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi sagedamaid nähte ja sümptomeid ning antakse juhiseid, millal patsient peab pöörduma arsti poole.

Abiaine

Iga Korjuny 10 µg süstel sisaldab 21,6 µg polüsorbaat 80-t ja iga Korjuny 50 µg süstel sisaldab 108 µg polüsorbaat 80-t. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta (0,6 ml), st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Ühe infusiooni kohta manustatud naatriumikogus on suurem kui ravimis sisalduv kogus, sest kontsentratsioon lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Enne Korjuny igakordset infusiooni manustatakse lisaks 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja Korjuny igakordse infusiooni ajal manustatakse lisaks 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Vt lõik 6.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Korjunyt ei soovitata kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Katumaksomabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomuuringud on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3). Korjunyt ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas katumaksomab/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada ravi Korjunyga või sellest hoiduda, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Katumaksomabi toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Korjunny mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel, kellel tekivad infusiooniga seotud sümptomid, ei ole soovitatav autot juhtida ega masinaid käsitseda kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid püreeksia (62%), kõhuvalu (42%), iiveldus (41%) ja oksendamine (38%). Kõige raskemad kõrvaltoimed on süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom ja maksapuudulikkus.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed pärinevad 11 uuringu integreeritud ohutusanalüüsist, mis hõlmas 4 uuringut pahaloormulise astsiidiga patsientidel ja 7 uuringut mitmesuguste muude vähkkasvajatega patsientidel. See hõlmab keske uuringu IP-REM-AC-01 randomiseeritud kontrolliga põhiuuringu perioodi andmeid. Analüüsi kaasatud 517 patsiendist sai 293 patsienti intraperitoneaalselt katumaksomabi 6-tunnise infusioonina ja 224 patsienti intraperitoneaalselt katumaksomabi 3-tunnise infusioonina.

Tabelis 2 on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissagedust väljendatakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Katumaksomabiga ravitavatel patsientide teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem i klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioon
	Aeg-ajalt	Suu seeninfektsioon, nahainfektsioon, <i>Erythema induratum</i> *, <i>Herpes simplex</i> *, lokaalne infektsioon*, kopsupõletik*, kuseteede infektsioon*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, leukotsütoos, lümfopeenia
	Aeg-ajalt	Koagulopaatia*, leukopeenia*, neutropeenia*, trombotsütopeenia*, trombotsüteemia
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom**
	Sage	Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom, ülitundlikkus*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isutus, dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpoalbumineemia, hüperglükeemia*, hüpokaltseemia*, hüpoproteineemia*
	Aeg-ajalt	Vedelikupeetus*, hüpoglükeemia, polüdipsia, hüpomagneseemia*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus*
	Aeg-ajalt	Agitatsioon, depressioon*
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Sünkoop, treemor, paraesteesia, konvulsioon*, letargia, perifeerne sensoorne neuropaatia*, polüneuropaatia*, düsgeusia*
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Hägune nägemine*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo*
Südame häired	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Siinustahhükardia, palpitatsioonid*, arütmia*, südamepuudulikkus*
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon, õhetus, kuumahood*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, hüpoksia, pleuraefusioon*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, ägeda respiratoorse distressi sündroom*, bronhospasm*, köha*, luksumine*, kopsuinfiltratsioon*, neelukõrivalu, respiratoorne distress*, hingamispuudulikkus*, tahhüpnöe*, vilistav hingamine*
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
	Sage	Ebamugavustunne kõhus, kõhu paisumine, ülakõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, subiileus, kõhupuhitus*
	Aeg-ajalt	Kõhukrambid, suukuivus, paralüütiline iileus, mao tühjenemise häired, kõhu jäikus*, astsiit*, duodenogastraalrefluks*, maohäire*, seedetrakti hüpomotiilsus*, kõrvetised*, peritoniit*, öökimine*, peensoole obstruktsioon*, ebamugavustunne maos*, alakõhuvalu, veriokse*, stomatiit*

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia, kolangiit*
	Aeg-ajalt	Tsütolüütiline hepatiit***, maksapuudulikkus****, kolestaas*, ebanormaalne maksafunktsioon*, toksiline hepatiit*, kollatõbi*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Allergiline dermatiit, lööve, erüteem, hüperhidroos, kihelus
	Aeg-ajalt	Öine higistamine, urtikaaria, palmaarerüteem*, sügelev lööve*, nahareaktsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Seljavalu, müalgia, artralgia*
	Aeg-ajalt	Luuvalu, seljavalu*, luu- ja lihaskonna valu*, jäsemevalu*
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hematuuria, proteinuuria *
	Aeg-ajalt	Düsuuria*, leukotsütuuria, oliguuria*, neerupuudulikkus*, äge neerupuudulikkus*, neeruvalu*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Vaagnavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürekia, külmavärinad, väsimus, valu
	Sage	Asteenia*, põletik, turse, rindkerevalu, gripilaadne haigus*, halb enesetunne*, perifeerne ödeem*
	Aeg-ajalt	Põletik manustamiskohal, valu kateetrikohal, varane täiskõhutunne*, ekstravasatsioon, külmatunne*, kuumatunne*, süstekoha reaktsioon*, limaskestast põletik*, janu, punetus kateetrikohal*, üldine füüsilise tervise halvenemine*
Uuringud	Väga sage	C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine
	Sage	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine, aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine, vere aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine, kehatemperatuuri tõus, gamma-glutamültransferaasi sisalduse suurenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, neutrofiilide arvu suurenemine, valkude kogusalduse vähenemine, kehakaalu vähenemine, leukotsüütide arvu suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine*, vere kaaliumisisalduse vähenemine*, maksaensüümi sisalduse suurenemine*, prokaltsitoniinisalduse suurenemine*, vere ureasisalduse suurenemine, vere amülaasisalduse suurenemine*, vere kreatiniinfosfokinaasi sisalduse suurenemine*, trombotsüütide arvu suurenemine*
	Aeg-ajalt	Konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine, kehatemperatuuri vähenemine, hapnikuküllastuse vähenemine, transaminaaside sisalduse suurenemine, vere fibrinogeeni sisalduse suurenemine*, vere laktaatdehüdrgenaasi sisalduse suurenemine*, vererõhu tõus*, rakud uriinis*, maksaensüümide sisalduse suurenemine, hematokriti taseme vähenemine, lipaasi sisalduse suurenemine*, maksafunktsiooni testide kõrvalkaldest*, erütrotsüütide arvu vähenemine*, urobiliin uriinis, leukotsüütide esinemine uriinis*, aktiveeritud

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
		tromboplastiini aja pikenemine*, vere kloriidisisalduse vähenemine*, vere naatriumisisalduse vähenemine*, vere kusi happesisalduse suurenemine*, rahvusvahelise normitud suhtarvu suurenemine*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Anastomootiline tüsistus*, protseduurivalu*, haava dehistsents*

* Tärniga märgitud kõrvaltoimete nimetused lisati seetõttu, et lisati teave n = 7 uuringust muude näidustuste kohta kui pahaloomuline astsiit (nt vähipatsiendid, kellele tehti operatsioon, mille käigus neile manustati katumaksomabi).

** tsütokiinide vabanemise sündroomi n = 7 juhust teatati 6 isikul 517st, kes osalesid analüüsis sisaldunud 11 uuringus ja kellest igaüks raviti katumaksomabiga (esinemissagedus „sage“). Eelnimetatud tabelis esitatud tsütokiinide vabanemise sündroomi esinemissagedus põhineb siiski tsütokiinide vabanemise sündroomi retrospektiivsel algoritmipõhisel analüüsil, mida kasutati keskses uuringus IP-REM-AC-01, kus algoritmis võeti arvesse tsütokiinide vabanemise sündroomi diagnoose ning selliste sümptomite kombinatsiooni nagu palavik, hüpotensioon, gastrointestinaalsed sümptomid, peavalu, müalgia, aralgia, tahhükardia, külmavärinad, respiratoorsed sümptomid, nahasümptomid ja väsimus.

*** n = 3 tsütolüütilise hepatiidi juhust teatati 3 uuringutes osalejale, kuid 2 juhtu olid kerge ja üks mõõduka intensiivsusega ning kõik 3 juhtu hinnati mitteraskeks.

**** n = 5 maksapuudulikkuse juhust teatati 3 uuringutes osalejale; kõik juhud olid mõõduka intensiivsusega ja hinnati mitteraskeks. Enamikul neid juhtudest täheldati maksa-/hepatobiliaarsete laboriväärtuste suurenemist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tsütokiinide vabanemise sündroom, mis on tuvastatud selle sündroomi tüüpiliste sümptomite (palavik, hüpotensioon, gastrointestinaalsed sümptomid, peavalu, müalgia, aralgia, tahhükardia, külmavärinad, respiratoorsed sümptomid, nahasümptomid ja väsimus) esinemise alusel tihedas ajalises seoses (palavik ja vähemalt 2 täiendavat kõrvaltoimet 4-päevase ajavahemiku jooksul). Keskse uuringu tegemise ajal esines 72%-l katumaksomabiga ravitud patsientidest (ISS2) katumaksomabi infusiooni ajal või 1 päev pärast seda vähemalt üks kõrvaltoime, mida peeti tsütokiinide vabanemise sündroomi tüüpiliseks sümptomiks. Kuna analüüs ei olnud kuigi spetsiifiline, hinnati keskse uuringu andmeid uuesti algoritmi järgi, mis põhines tsütokiinide vabanemise sündroomi praegustel määratlustel ja suunistel. Selle kordusanalüüsi põhjal esines 23%-l katumaksomabiga ravitud patsientidest tsütokiinide vabanemise sündroom keskse kliinilise II/III faasi uuringu põhiuuringu või ravirühma vahetamise perioodil.

Enamikul juhtudel olid tsütokiinide vabanemise sündroomi episoodid CTCAE 1. või 2. astmega.

41 tõenäolisest tsütokiinide vabanemise sündroomi episoodist olid 3 1. astme, 27 2. astme, 10 3. astme ja 1 4. astme episoodid. Tsütokiinide vabanemise sümptomeid saab leevendada või vältida eelraviga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom

Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomist (koos palaviku, suurenenud südame löögisageduse ja hingamissagedusega ning ebanormaalse leukotsüütide arvuga) teatati 2 patsiendil 203st, kes said keskses uuringus katumaksomabi (157 patsienti põhiuuringus, 46 patsienti pärast üleminekut kontrollrühmast katumaksomabi rühma). Mõlemal patsiendil tekkis 4. astme süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom, mis tingis haiglaravi / haiglaravi pikenemise ja põhjustas ravi lõpetamise.

Kõhuvalu

Keskse uuringu põhiuuringu perioodil teatati 38,9%-l patsientidest kõrvaltoimena kõhuvalust, mis ulatus 8,9%-l patsientidest vähemalt 3. astmeni, kuid taandus sümptomaatilise raviga.

Maksa laborinäitajate väärtused

Katumaksomabi manustamise järel täheldati maksaensüümide sisalduse (alaniinaminotransferaasi [ALAT], aspartaattransaminaasi [ASAT], aluselise fosfataasi [alkaline phosphatase, ALP], gamma-

glutamüültransferaasi [*gamma-glutamyl transferase*, GGT]) ja üldbilirubiini) ajutist suurenemist. Üldiselt ei olnud laboriparameetrite muutused kliiniliselt olulised ja enamasti taastusid need pärast ravi lõppu algtasemele. Kesktes kliinilises II/III faasi uuringus täheldati katumaksomabiga ravitud 12 patsiendil (5,6%) ALAT sisalduse suurenemist $> 3 \times$ üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) koos bilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ ULN. 2 patsiendil 12st suurenesid väärtused edasi pärast infusiooni lõppu, samas kui 10 patsiendil 12st olid suurenenud väärtused pöörduvad ning hakkasid kohe pärast viimast katumaksomabi infusiooni taastuma. Ainult kliiniliselt olulise või püsiva suurenemise korral tuleb kaaluda täiendavat diagnostikat või ravi.

Infusiooni kestus

Andmed katumaksomabi 3-tunnise kestusega infusiooni kohta pärinevad pahaloomulise astsiidi uuringutest ja muude onkoloogiliste näidustuste, peamiselt munasarjavähi ja maovähi uuringutest. Katumaksomabi ohutusprofiil 3-tunnise ja 6-tunnise infusioonaja korral on kõrvaltoimete olemuse, sageduse ja raskuse poolest üldiselt võrreldav. 3-tunnisel manustamisel täheldati teatud kõrvaltoimete sagenemist, sealhulgas külmavärinad ja hüpotensioon (1. või 2. aste), kõhulahtisus (kõik astmed) väsimus (1. või 2. aste), aneemia (kõik astmed) ja pleuraefusioon (1. või 2. aste).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Katumaksomabi suuremaid kavandatud annuseid uuriti annuse suurendamise uuringutes, kuni katumaksomabi 10...20...50...200...200 µg ühekordse ravikuurini. Üldiselt olid kavandatud annusest suuremate katumaksomabi annustega täheldatud toimed kooskõlas katumaksomabi manustamise ja selle toimemehhanismiga seotud teadaolevate kõrvaltoimetega. Laboriväärtused, eelkõige maksaparameetrite muutused, näitasid annusest sõltuvat ajutisi suurenemisi, millel oli kalduvus akumuleeruda.

Ravi

Katumaksomabil puudub antidoot. Üleannustamise korral tuleb alustada sümptomaatilist ravi arsti äranägemisel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX03

Toimemehhanism

Katumaksomab on kolmefunktsionaalne, spetsiifiliselt epiteelraku adhesiooni molekuli (EpCAM) ja CD3-antigeeni vastane roti-hiire hübriidne monoklonaalne antikeha.

EpCAM-antigeeni ekspresseeritakse enamiku vähivormidel, eriti kartsinoomidel. CD3 ekspresseerub küpsel T-rakkudel T-rakkude retseptori komponendina. Kolmas funktsionaalne seondumiskoht katumaksomabi Fc-piirkonnas võimaldab siduda immuunsüsteemi abirakke Fcγ-retseptorite kaudu. Katumaksomabi seondumisomaduste tõttu puutuvad kasvajarakud, T-rakud ja immuunsüsteemi abirakud omavahel tihedalt kokku. Sel viisil kutsutakse esile kasvajarakkude vastane ühine immuunreaktsioon, mis hõlmab erinevaid toimemehhanisme, näiteks T-rakkude

aktiveerumist, T-rakkude vahendatud rakkude surma gransüümi/perforiinsüsteemi kaudu, antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC), komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC) ja fagotsütoosi. Selle tulemusena hävitatakse peritoneaalõõnes kasvajakud, kõrvaldades nii pahaloolumulise astsiidi peamise põhjuse.

Farmakodünaamilised toimed

Katumaksomabi kasvajakavastast toimet on tõendatud *in vitro* ja *in vivo*. Kasvajakarakkude efektiivset hävitamist katumaksomabi abil *in vitro* täheldati olenemata primaarse kasvaja vormist nii EpCAM antigeeni madala kui ka kõrge ekspressiooniga sihtmärkrakkude puhul. Katumaksomabi *in vivo* kasvajakavastast toimet kinnitati munasarjakartsinoomi pärsitud immuunsusega hiiremodelis, milles intraperitoneaalne ravi katumaksomabi ja inimese perifeerse vere mononukleaarsete rakkudega aeglustas kasvaja arengut.

Kliiniline efektiivsus

Katumaksomabi efektiivsust hinnati ühes II/III faasi kliinilises uuringus. Kliinilises uuringus osalesid ainult europiidse päritoluga patsiendid.

IP-REM-AC-01

Keskne kahe ravirühmaga randomiseeritud avatud II/III faasi kliiniline uuring, milles osalenud 258 patsiendil oli EpCAM-positiivsest kartsinoomist põhjustatud sümptomaatiline pahaloolumuline astsiit ja kellest 170 randomiseeriti katumaksomabi ravirühma. EpCAM-positiivsete rakkude olemasolu astsiidivedelikus määrati kindlaks immunohistokeemilise analüüsi abil. Patsiendid kaasati uuringusse, kui nende astsiidivedelikus oli ≥ 400 EpCAM-positiivset rakku / 10^6 analüüsitud astsiidirakust. Uuringus võrreldi katumaksomabi ja paratsenteesi kooskasutamist ainult paratsenteesi kasutamisega (kontrollrühm).

Katumaksomabi manustati patsientidele, kellel standardravi kasutamine ei olnud võimalik või ei olnud enam efektiivne ja kellel toimetuleku Karnofsky indeks oli vähemalt 60. Katumaksomabi manustati nelja intraperitoneaalse infusioonina suurenevates annustes 10, 20, 50 ja 150 μg vastavalt 0., 3., 7. ja 10. päeval. Infusioonipäevadel (0., 3., 7., 10. päev) olid patsiendid hospitaliseeritud vähemalt 24 tundi (vt lõik 4.2).

Randomiseeritud patsientidest ($n = 258$) oli 79% naised (100% munasarjavähi rühmas ja 59% muu kui munasarjavähi rühmas). Keskmine vanus oli munasarjavähi rühmas 58,5 aastat ja muu kui munasarjavähi rühmas 58,8 aastat. 99% patsientidest olid europiidset päritolu. Muu kui munasarjavähi rühmas olid kõige sagedamad vähiliigid maovähk (51%), millele järgnes rinnavähk (10%); muid vähiliike (käärsoole, kõhunääre, kopsu, endomeetrium, muu) esines muu kui munasarjavähi rühmas üksikult $< 10\%$ -l patsientidest.

Selles uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja punktsioonita elumus randomiseeritud kontrollitud põhiuuringu perioodil. Seda liittulemusnäitajat määratleti ajani esimese raviotstarbelise astsiidipunktsiooni vajaduseni või surmani, olenevalt sellest, kumb saabus enne. Punktsioonita elumuse tulemused on esitatud tabelis 3. Kaplani-Meieri hinnangud punktsioonita elumuse kohta on esitatud joonisel 1.

Tabel 3. Uuringu IP-REM-AC-01 efektiivsustulemused (punktsioonita elumus)

	Munasarjavähk		Muu kui munasarjavähk	
	Katumaksomab	Kontrollrühm	Katumaksomab	Kontrollrühm
Patsiendid, n	85	44	85	44
Sündmusega patsiendid, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
Punktsioonita elumus [päevad], mediaan	48	11	30	14

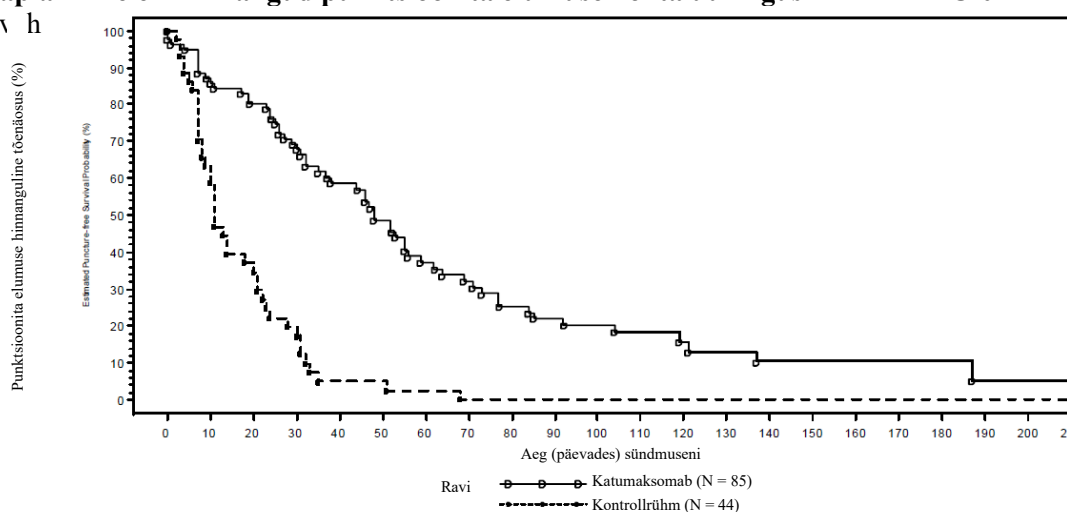
	Munasarjavähk		Muu kui munasarjavähk	
	Katumaksomab	Kontrollrühm	Katumaksomab	Kontrollrühm
95% usaldusvahemik	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-väärtus (logaritmiline astaktest)	< 0,0001		< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik)	Ei arvatatud		Ei arvatatud	

Patsiendid, kes lõpetasid uuringu selle kavandatud lõpus ilma terapeutilise punktsioonita, tsenseeriti uuringu kavandatud lõppkuupäeval. Patsiendid, kes katkestasid uuringu pärast randomiseerimist, kuid enne punktsiooni või surma tulemusnäitajat, tsenseeriti enneaegse katkestamise kuupäeval.

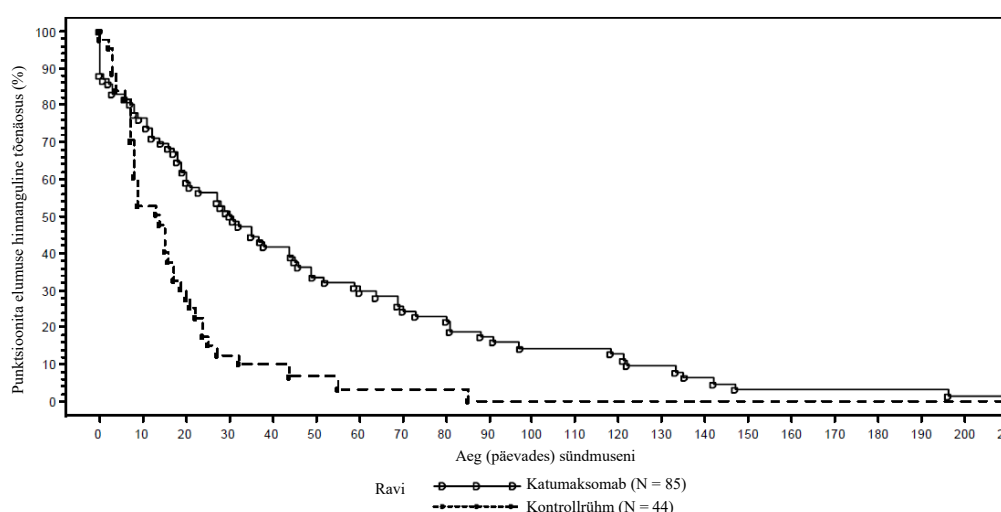
HR: riskisuhe, PUF: punktsioonita elumus

Joonis 1. Kaplani-Meieri hinnangud punktsioonita elumuse kohta uuringus IP-REM-AC-01

Munasarjavähk



Muu kui munasarjavähk



Võrreldes ainult paratsenteesi (kontrollrühm) pikendas ravi paratsenteesi ja katumaksomabiga, EpCAM-positiivsest kartsinoomist tingitud pahaloomuline astsiidiga patsientidel punktsioonita elumust 11...48 päeva munasarjavähiga patsientidel ja 14...30 päeva muu kui munasarjavähiga patsientidel.

Pärast uuringu lõppu jätkati patsientide jälgimist nende elu lõpuni, et hinnata üldist elumust. Paratsenteesi (kontrollrühma) saanud patsiendid võisid pärast põhiuuringu perioodi lõppu minna üle paratsenteesile ja katumaksomabile, kuid neid patsiente loeti üleminekust hoolimata kontrollrühma patsientideks. Paratsenteesi ja katumaksomabi saanud patsientide üldine elumus paratsenteesi saanud patsientidega võrreldes ei halvenenud (tabel 4).

Tabel 4. Üldine elumus uuringus IP-REM-AC-01

	Paratsentees + katumaksomab (N=170)	Paratsentees (kontrollrühm)¹ (N=88)
Riskitiheduste suhe (HR)	0,798	
Riskitiheduste suhte 95% usaldusvahemik	[0,606; 1,051]	
6 kuu elumuse määr	27,5 %	17,1 %
1 aasta elumuse määr	11,4 %	2,6 %
Üldise elumuse mediaan (päevad)	72	71

¹ Üleläänud patsiente loeti kontrollrühma patsientideks hoolimata üleminekust ravile paratsenteesi ja katumaksomabiga; need olid 45 patsienti 88st (51%) kontrollrühmas.

Immunogeensus

Katumaksomabivastaste antikehade indutseerimine on hiire monoklonaalsetele antikehadele olemuslik. Keskse uuringu andmed katumaksomabi kohta näitavad, et < 10% patsientidest olid enne 4. infusiooni katumaksomabivastaste antikehade suhtes positiivsed.

Üks kuu pärast viimast katumaksomabi infusiooni olid 95%-l patsientidest tekkinud katumaksomabivastased antikehad.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Korjunyga korraldatud uuringute tulemusi pahaloolumulise astsiidi ravis kõikide laste alarühmade kohta (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Katumaksomabi farmakokineetikat nelja intraperitoneaalse 10, 20, 50 ja 150 µg katumaksomabi 6-tunnise infusiooni ajal ja järel uuriti spetsiaalses uuringus 13 patsiendil, kellel oli EpCAM-positiivsetest kartsinoomidest põhjustatud sümptomaatiline pahaloolumuline astsiit.

Katumaksomabi leidis astsiidivedelikus ja plasmas. Enamikul patsientidel suurenesid kontsentratsioonid koos kasutatud infusioonide arvu ja manustatud annustega. Tasemed vereplasmas vähenesid pärast maksimaalse taseme saavutamist iga annusega.

Imendumine

Katumaksomabi manustatakse intraperitoneaalselt ja seetõttu on see kohe kättesaadav kõhuõõnes, pahaloolumuliste rakkude sihtkohas.

Jaotumine

Intraperitoneaalse infusiooni korral jaotub katumaksomab toimekohas astsiidivedelikus.

Astsiidivedeliku keskmine ja mediaanne C_{max} ja olid vastavalt 7122 pg/ml ja 3270 pg/ml.

Pärast intraperitoneaalset manustamist ja seondumist sihttrakkudega kõhuõõnes jõuab katumaksomabi jääk muutumatul kujul süsteemsesse vereringesse. Plasma geomeetriline keskmine C_{max} oli 0,5 ng/ml (vahemik 0...2,3) ja plasma geomeetriline keskmine AUC oli 1,7 päeva* ng/ml (vahemikus mõõdetavast alampiirist kuni 13,5-ni).

Astsiidi ja plasma katumaksomabi sisalduse varieeruvus isikute vahel oli suur, sest astsiidi ruumala ja pahaloolumuliste rakkude koormus kõhuõõnes varieerus.

Metabolism ja eritumine

Katumaksomabi metabolism ja eliminatsioon on sarnased endogeense IgG-ga, st toimub kogu organismis peamiselt proteolüütilise katabolismi teel ega tugine peamiselt eliminatsioonile neerude ja maksa kaudu.

Süsteemse katumaksomabi, st kõhuõõnest vereringesse jõudnud katumaksomabi jääkkoguse (mitte sihtmärgiga seotud) puhul oli plasma näiva lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaja ($t_{1/2}$) geomeetriline

keskmise ligikaudu 2,5 päeva (vahemik 0,7...17).

Eirühmad

Uuringuid ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes ei põhjustanud katumaksomabi manustamine ebatavalise ega ravimiga seotud ägeda mürgistuse nähte ega paikse talumatuse nähte süste- või infusioonikohal. Katumaksomabi suure liigispetsiifilisuse tõttu on neil tulemustel siiski vähe väärtust.

Kroonilist toksilisust, genotoksilisust, kartsinogeensust, reproduktsioonitoksilisust ja arengut kahjustavat toksilisust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat (E331)
Sidrunhappemonohüdraat (E330)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril mitte üle 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel (I tüüpi klaasist, silikoonitud), millel on (bromobutüülkummist) kolvikork ja Luer-sulgur (silikoonitud polüpropüleen ja polükarbonaat) koos (bromobutüülkummist) otsakorgiga. Pakendis on kanüül.

Korjuni 10 µg infusioonilahuse kontsentratsioon

Süstel sisaldab 0,1 ml lahuse kontsentratsiooni ning on pakendatud sinise värvikoodiga karpi.
Pakendi suurus: 3 süstlit ja 5 kanüüli

Korjuni 50 µg infusioonilahuse kontsentratsioon

Süstel sisaldab 0,5 ml lahuse kontsentratsiooni ning on pakendatud punase värvikoodiga karpi.
Pakendi suurus: 4 süstlit ja 5 kanüüli

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Korjuni lahjendamiseks ja manustamiseks vajalikud lahused ja vahendid:

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahus
- 50 ml polüpropüleensüstlad
- 50 ml polüpropüleensüstalde kork
- polüetüleenist perfusioonivoolikud sisediaameetriga 1 mm ja pikkusega 150 cm
- polükarbonaadist infusiooniklapid/Y-ühendused
- polüuretaanist silikoonkattega kateetrid
- täppis-perfusioonipump

Lahjendamine enne manustamist

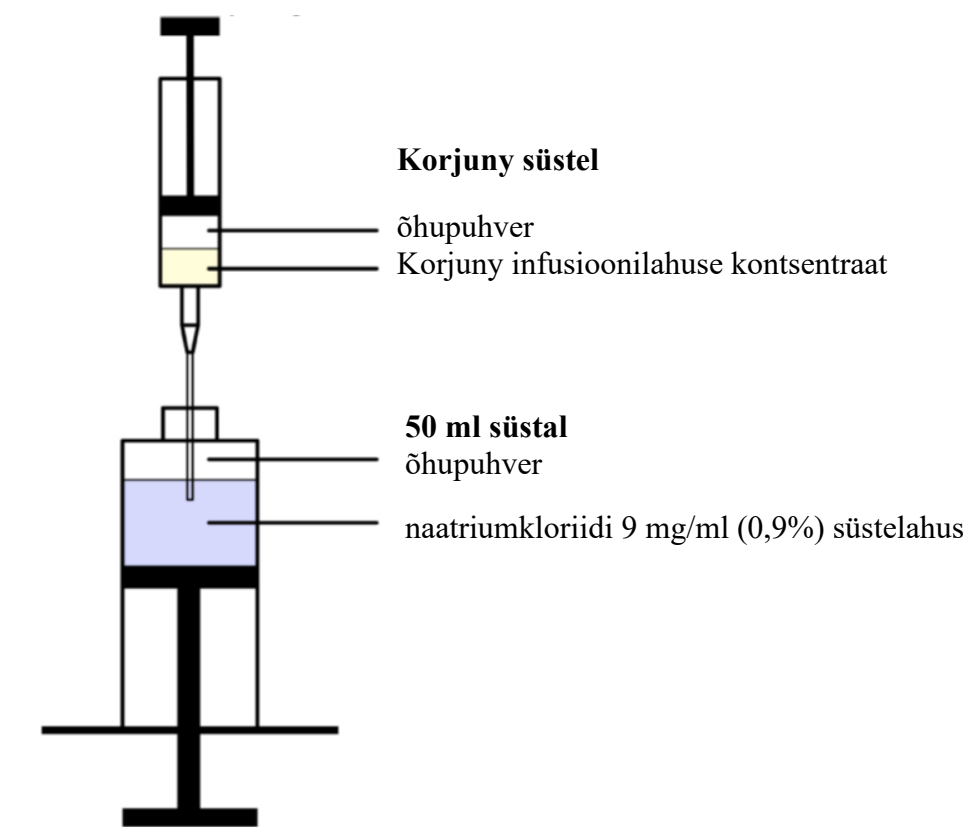
Korjuni peab manustamiseks ette valmistama aseptilisi töövõtteid kasutav kvalifitseeritud tervishoiutöötaja.

Süstli välispind ei ole steriilne.

- Ekstraheerida tabelis 5 loetletud kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust 50 ml süstlaga.
- 50 ml süstlas peab olema vähemalt 3 ml õhupuhvrit.
- Kontrollida allpool tabelis 5 loetletud Korjuni süstlit (süstleid) visuaalselt mis tahes vöörosakeste või värvimuutuse suhtes.
- Süstli otsa ülespoole hoides eemaldada ettevaatlikult otsakork. **Mitte** tirida ega keerata korki.
- Kinnitada lisatud kanüül süstli külge ja eemaldada kanüüli kaitsekate. Iga süstli jaoks kasutada uut kanüüli.
- Pista kanüül läbi 50 ml süstla ava, et kanüül kastuks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse (joonis 2).
Mitte manustada Korjuni süsti sisu otse patsiendile.
- Süstida kogu süstli sisu süstlist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.
- **Mitte** tõmmata süstli loputamiseks kolvivart tagasi, et vältida saastumist ja tagada õige koguse väljutamine.
- Korrata tabeli 5 alusel varasemaid etappe, et süstida 50 ml süstlasse vajalik arv süstlite sisu.
- 50 ml süstal sulgeda korkiga ja loksutada ettevaatlikult, et lahust segada.
- Pärast korki äravõtmist eemaldada 50 ml süstlasse jäänud õhumullid.
- 50 ml süstla peale tuleb kinnitada Korjuni pappkarbi siseküljel asetsev punane eemaldatav kleebis tekstiga „Lahendatud Korjuni. Ainult intraperitoneaalseks kasutamiseks“. See ettevaatusabinõu on vajalik, et tagada Korjuni infundeerimine ainult intraperitoneaalse manustamisviisiga.
- Sisestada 50 ml süstal infusioonipumpa.

Tabel 5. Korjunny intraperitonaalse infusioonilahuse valmistamiseks vajalike süstlite arv ja kogused

Infusioon / annus	10 µg süstlite arv	50 µg süstlite arv	Korjunny infusioonilahuse kontsentradi kogus kokku	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahus	Lõplik kogus manustamiseks
1. infusioon / 10 µg	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusioon / 20 µg	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusioon / 50 µg	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusioon / 150 µg	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Manustamisviis

Intraperitonaalseks manustamiseks kasutatava kateetri paigaldab ultraheliaparaadi abil intraperitonaalse manustamise protseduurides kogenud arst. Kateetrit kasutatakse astsiidi dreenimiseks ning lahjendatud Korjunny ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infundeerimiseks. Soovitatav on jätta kateeter kogu raviperioodiks kõhuõõnde. Selle võib eemaldada raviarsti hinnangu põhjal viimasele infusioonile järgneval päeval.

Iga kord enne Korjunny manustamist tuleb astsiidivedelik dreenida kuni spontaanse voolu lõppemiseni või sümptomite leevendumiseni (vt lõik 4.4). Seejärel infundeeritakse 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust iga kord enne Korjunny manustamist, et soodustada antikeha jaotumist kõhuõõnes.

Lahjendatud Korjunny infusioonilahus tuleb manustada intraperitonaalselt vähemalt 3-tunnise infusiooni jooksul järgmise püsiinfusioonipumba süsteemi abil:

- eeltäita pumba ühendatud perfusioonivoolikute süsteem Korjunny lahjendatud

- infusioonilahusega;
- ühendada perfusiooniliin Y-ühendusse;
- infundeerida üheaegselt Korjuny iga manustamiskorruga 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust kateetri perfusiooniharu infusiooniklapi/Y-ühenduse kaudu;
- reguleerida pumba kiirust manustatava koguse ja vähemalt 3-tunnise kavandatud infusiooniaja järgi;
- kui lahjendatud Korjuny lahusega 50 ml süstal on tühi, asendatakse see samades tingimustes perfusiooniharust tühimahu (ligikaudu 2 ml) eemaldamiseks 50 ml süstlaga, mis sisaldab 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust; ülejäänud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse võib kõrvaldada;
- sulgeda kateeter järgmise infusioonini;
- viimasele infusioonile järgneval päeval drenida astsiiti kuni spontaanse voolu lõppemiseni; seejärel võib kateetri eemaldada.

Hävitamine

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. veebruar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Korjunt turustatakse, saavad kõik patsiendid/hooldajad, kes eeldatavasti kasutavad katumaksomabi, juurdepääsu patsiendikaardile, mis teavitab ja selgitab patsientidele tsütokiinide vabanemise sündroomi ja süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi riske. Patsiendikaardil on ka hoiatav sõnum patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab katumaksomabi.

Patsiendikaart sisaldab järgmist põhiteavet:

- tsütokiinide vabanemise sündroomi / süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus;
- kirjeldus, millal pöörduda kohe tervishoiutöötaja poole või otsida erakorralist abi, kui esinevad tsütokiinide vabanemise sündroomi / süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi nähud ja sümptomid;
- ravimi määranud arsti kontaktandmed;

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Korjuny 10 µg infusioonilahuse kontsentraat
katumaksomab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 10 µg katumaksomabi 0,1 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
3 süstlit
5 steriilset kanüüli

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intraperitonaalseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10 ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1826/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Korjuny 10 µg steriilne kontsentraat
katumaksomab
Ainult intraperitoneaalseks kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Korjuny 50 µg infusioonilahuse kontsentraat
katumaksomab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 µg katumaksomabi 0,5 ml lahuses ehk 0,1 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sidrunhappemonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

4 süstlit

5 steriilset kanüüli

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intraperitoneaalseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10 ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1826/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel

RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Korjuny 50 µg steriilne kontsentraat
katumaksomab
Ainult intraperitoneaalseks kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

**HOIATAV TEKST EEMALDATAVALE KLEEBISELE, MIS TULEB KINNITADA
LAHJENDATUD KORJUNY INFUSIOONILAHUST SISALDAVA 50 ML SÜSTLA PEALE**

(Välispakendi osa)

Lahjendatud Korjuny.

Ainult intraperitoneaalseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Korjuny 10 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat Korjuny 50 mikrogrammi infusioonilahuse kontsentraat katumaksomab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Korjuny ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Korjuny kasutamist
3. Kuidas Korjunyt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Korjunyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Korjuny ja milleks seda kasutatakse

Korjuny sisaldab toimeainet katumaksomabi. Katumaksomab on monoklonaalne antikeha (teatud valk), mis seondub vähirakkude pinnal oleva sihtmärgiga. Seda sihtmärki nimetatakse epiteeliraku adhesioonimolekuliks (EpCAM) ja seda leidub eri tüüpi vähirakkude pinnal. Seda leidub ka vähirakkudel astsiidivedelikus. Pahaloomuline astsiit on vähirakke sisaldava vedeliku kogunemine vähihaigete kõhuõõnes.

Katumaksomab aktiveerib immuunsüsteemi rakud (osa organismi loomulikust kaitsemehhanismist) vähirakkude hävitamiseks.

Korjunyt kasutatakse pahaloomulise astsiidi raviks täiskasvanutel, kui vähi standardravi ei ole enam võimalik.

Mida on vaja teada enne Korjuny kasutamist

Korjunyt ei tohi kasutada, kui olete

- allergiline katumaksomabi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6);
- allergiline roti- ja/või hiirevalkude suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Korjuny manustamist või ravi ajal pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on:

- tsütokiinide vabanemise sündroomi nähud. See on raske immuunreaktsioon, mille sümptomiteks on palavik, madal vererõhk, külmavärinad, hingamisraskused, väsimus, peavalu, kiire südame töö ja maksaensüümide sisalduse suurenemine veres. Lugege oma patsiendikaardil esitatud juhiseid, näiteks millal peaksite pöörduma arsti poole. Enne Korjuny iga infusiooni võite saada ravimeid, mis aitavad vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomi võimalikke kõrvaltoimeid;
- nn süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroomi nähud. Võimalikud nähud on palavik, südame

löögisageduse suurenemine, hingeldus ja leukotsüütide (vere valgeliblede) normist erinev sisaldus. Kui teil on mõni neist nähtudest, võtke viivitamata ühendust oma arstiga ja lugege patsiendikaardil esitatud juhiseid;

- infektsioon või infektsiooninäht, näiteks kuumatunne, palavik, külmavärinad või värisemine, kurguvalu või suuhaavandid. Infektsiooni ravitakse enne Korjuni manustamist;
- väike verehulk koos selliste sümptomitega nagu külmad käed ja jalad, peapööritus, urineerimisraskus, südame löögisageduse suurenemine või nõrkus;
- verevalkude vähesuse sümptomid, näiteks nõrkus, õhupuudus või vedelikupeetus;
- madal vererõhk koos selliste sümptomitega nagu pearinglus, minestus või nõrkus;
- maksaprobleemid, sealhulgas tromb või ummistus varatüveenis (veresoon, mis kannab verd sooltest, põrnast, kõhunäärmest ja sapipõiest maksa);
- kui teil on maksaprobleemid.

Testid ja analüüsid

- Enne Korjuni manustamist kontrollib arst haigusseisundeid, mis võivad mõjutada teie verevarustust. See hõlmab teie verehulga, verevalkude sisalduse, vererõhu, pulsi ja neerufunktsiooni uuringuid.
- Teil võivad tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid Korjuni infusiooni ajal või pärast seda. Need võivad mõnikord olla rasked ja selliste sümptomitega nagu näiteks palavik, madal vererõhk, külmavärinad, peavalu, iiveldus, oksendamine, lihase- ja liigesevalu, väga kiire pulss ja õhupuudus. Arstil soovitatakse teid jälgida vähemalt 24 tundi pärast esimest infusiooni ja vähemalt 6 tundi pärast iga järgmist infusiooni.
- Samuti võib arst teha analüüse, et kontrollida Korjuni toimuva ravi ajal teie maksatalitlust.

Lapsed ja noorukid

Korjunit ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Korjuni

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Korjunit ei soovitata kasutada raseduse ja imetamise ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Korjuni mõju arenevale lootele ei ole teada ning ohtu vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Kui olete rasestumisvõimeline, peate Korjuni toimuva ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Teavitage oma arsti viivitamatult, kui rasestute selle ravimi kasutamise ajal.

Ei ole teada, kas katumaksomab eritub rinnapiima. Võib esineda risk rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Kui te toidate last rinnaga, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil tekivad ravimi manustamise ajal või pärast seda sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus või infusiooniga seotud kõrvaltoimed.

Korjuni sisaldab polüsorbaat 80-t ja naatriumi

Iga Korjuni 10 µg süstel sisaldab 21,6 mikrogrammi polüsorbaat 80-t ja iga Korjuni 50 µg süstel sisaldab 108 µg polüsorbaat 80-t. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teatage oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Ühe infusiooni kohta manustatud naatriumi kogus on suurem kui ravimis sisalduv kogus, sest kontsentratsioon lahjendatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Enne Korjuni

igakordset infusiooni manustatakse lisaks 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja Korjony igakordse infusiooni ajal manustatakse lisaks 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

3. Kuidas Korjunyt kasutada

Teile manustatakse Korjunyt vähiravis kogenud arsti järelevalve all.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal antakse teile ravimeid, et vähendada Korjony põhjustatud palavikku, valu või põletikku.

Korjunyt manustatakse infusioonina kõhuõõnde vähemalt 3 ja maksimaalselt 6 tunni jooksul. Teile manustatakse 4 infusiooni suureneva annuseskeemi järgi: 10, 20, 50 ja 150 µg. Infusioonide vahele jääb vähemalt 2 infusioonivaba kalendripäeva. Teile manustatakse infusioon näiteks 0., 3., 7. ja 10. päeval. Kõrvaltoimete riski vähendamiseks võib teie arst siiski otsustada infusioonide vahelist aega pikendada. Kogu raviperiood ei tohi ületada kokku 21 päeva.

Kateeter sisestatakse kõhuõõnde kogu raviperioodiks kuni viimasele infusioonile järgneva päevani.

Pärast esimest Korjony infusiooni jälgib arst teid infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes vähemalt 24 tundi ja pärast iga järgmist infusiooni vähemalt 6 tundi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil on mõni järgmistest **rasketest kõrvaltoimetest**:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- **infusiooniga seotud kõrvaltoimed**

Korjony infusiooni ajal ja pärast seda võivad patsientidel tekkida infusiooniga seotud kõrvaltoimed. Need hõlmavad muu hulgas selliseid sümptomeid nagu palavik, madal vererõhk, külmavärinad, peavalu, iiveldus, oksendamine, lihase- ja liigesevalu. Samuti võib see põhjustada kiireid südamelööke, hingeldust, nahasümptomeid ja väsimust. Need sümptomid ilmnevad peamiselt 24 tunni jooksul pärast infusiooni ja võivad muutuda eluohtlikuks. Need kõrvaltoimed nõuavad kohest ravi.

Teie arst võib kaaluda Korjony infusioonikiiruse vähendamist või lisaravi määramist raskete sümptomite vähendamiseks.

Muud kõrvaltoimed võivad esineda järgmiste sagedustega:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- põletikuline reaktsioon ehk tsütokiinide vabanemise sündroom – vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
- kõhuvalu
- palavik, külmavärinad, väsimus, valu
- C-reaktiivse valgu (põletikumarker) suurenenud sisaldus veres

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- infektsioon
- erütrotsüütide arvu vähenemine
- vere valgeliblede või teatud valgeliblede (neutrofiilide) arvu suurenemine
- teatud valgeliblede (lümfotsüütide) arvu vähenemine

- süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom – vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
- ülitundlikkus
- söögiisu vähenemine
- vedelikupuudus
- vähenenud naatriumi-, kaaliumi- või kaltsiumisisaldus veres
- vere suurenenud glükoosisisaldus
- verevalgu (nt albumiini) suurenenud sisaldus
- ärevus
- pearinglus
- kiirenenud südamelöögid
- madal või kõrge vererõhk
- õhetus, kuumahood
- ebamugavustunne kõhus, kõhugaasid
- kõrvetised
- ülakõhuvalu
- osaline soolesulgus
- bilirubiini (verepigmenti kollane lagunemisaine) suurenenud sisaldus veres
- sapijuhapõletik;
- allergiline nahapõletik
- lööve, nahapunetus, sügelus
- ülemäärane higistamine
- seljavalu, lihasevalu, liigesevalu
- veri uriinis, liigne valk uriinis
- nõrkus
- rindkerevalu
- põletik
- liigsest vedelikust põhjustatud koeturse
- gripilaadne haigus
- halb enesetunne
- vedeliku kogunemise käsivartes ja/või jalgades
- kogu keha või teatud kehapiirkonna ebapiisav hapnikuvarustus
- hingamisraskus, vedeliku kogunemine rindkeres
- maksaensüümide, nt alaniinaminotransferaasi, aspartaataminotransferaasi, aluselise fosfataasi, gamma-glutamüültransferaasi suurenenud sisaldus
- kehatemperatuuri tõus
- vereurea, prokaltsitoniini, amülaasi, kreatiniini fosfataasi (lihaskoe kreatiniini lagunemissaaduse) suurenenud sisaldus
- vere punaliblede pigmenti vähenenud sisaldus
- vereliistakute arvu suurenemine
- valgu üldsisalduse vähenemine
- kehakaalu vähenemine

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- soor
- nahainfektsioon
- nahaaluse rasvakoe põletik koos jalasäärel tekkivate nahasõlmedega
- *herpes simplex*’i infektsioon, lokaliseeritud infektsioon, kuseteede infektsioon
- kopsupõletik
- trombotsüütide ehk vereliistakute arvu vähenemine, vere hüübivuse vähenemine
- vere valgeliblede, näiteks neutrofiilide arvu vähenemine
- vähenenud glükoosisisaldus veres
- vähenenud magneesiumisisaldus veres
- vedelikupeetus
- rahutus, depressioon

- ebanormaalsed aistingud, näiteks torkimine, kirvendus või sügelus
- närvikahjustusest põhjustatud sensoorsed häired kätel või jalgadel
- närvihäire, mis mõjutab korraga mitut närvi kätes ja/või jalgades
- minestamine, letargia
- kontrollimatu värisemine, tõmblused
- maitsehäired
- nägemise ähmastumine
- kiirenenud südamelöökide tunne, ebakorrapärane südametegevus
- südamenõrkus
- kopsuarteri ummistus
- raske hingamine, bronhilihaste kramp
- köha, luksumine
- põletikuliste rakkude või kasvajarakkude ränne kopsukoosse, kopsupuudulikkus
- kurgu- ja kõrivalu
- kiirem hingamine, vilistav hingamine
- ebanormaalsed krambid
- suukuivus
- soolemootorika kadu
- aeglustunud maotühjenemine
- alakõhuvalu
- pinges kõht
- vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- sapi tagasivool peensoole esiosast makku
- seedehäired
- aeglustunud mao- ja sooletühjenemine
- kõhuõõnt vooderdava ja kõhuelundeid katva membraani põletik
- öökimine
- peensoole ummistus
- ebamugavustunne kõhus
- veriokse
- suu limaskesta põletik
- maksapõletik koos rakkude hävitamisega, ravimist põhjustatud maksapõletik
- maksapuudulikkus
- vähenenud sapivool
- maksafunktsiooni häire
- maksaprobleemidest põhjustatud naha või silmavalgete kollasus
- öine higistamine
- peopesa punetus, nõgeslööve ja muud nahareaktsioonid
- luuvalu, küljevalu
- lihaste ja luustiku valu, käte ja jalgade valu
- valulik ja raske urineerimine, uriinierituse vähenemine
- leukotsüütide (vere valgeliblede) suurenenud sisaldus uriinis
- neerupuudulikkus, neeruvalu
- põletik manustamiskohas
- valu kateetri sisestuskohas, vedeliku leke
- täiskõhutunne pärast väga väikese koguse toidu söömist
- külmatunne või kuumatunne
- süstekoha reaktsioon
- limaskestapõletik
- janu
- nahapunetus kateetri sisestuskohas
- üldine tervise halvenemine
- vaagna valu
- normist erinevad maksafunktsiooni analüüsid, maksaensüümide suurenenud sisaldus

- maksaensüümide (transaminaaside) suurenenud sisaldus
- vere hapnikuküllastuse vähenemine
- konjugeeritud bilirubiini, kusihape, fibrinogeeni, laktaatdehüdrogenaasi ja lipaasi suurenenud sisaldus veres
- vere rauasisalduse ja kloriidi vähenenud sisaldus
- kehatemperatuuri langus
- vererakkude vähenenud sisaldus verehulgas
- urobiliin uriinis
- rakud, sh leukotsüüdid (vere valgelibled) uriinis
- pikaajaline aktiveeritud tromboplastiini aeg – vere hüübimise kontrolltest
- suurenenud rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv, mis näitab, et veri hüübib liiga aeglaselt
- manustamisega seotud probleemid: valu, haavaservade lahknemine, anastomootiline tüsistus (nt verejooks või leke veresoonte või väikeelundite vahelistes ühendustes).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt **V lisa**) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Kuidas Korjunyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ettevalmistatud infusioonilahust tuleb kasutada kohe.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Korjuny sisaldab

- Toimeaine on katumaksomab.
Üks Korjuny 10 µg süstel sisaldab 10 µg katumaksomabi 0,1 ml kontsentratis ehk 0,1 mg/ml.
Üks Korjuny 50 µg süstel sisaldab 50 µg katumaksomabi 0,5 ml kontsentratis ehk 0,1 mg/ml.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat (E331), sidrunhappemonohüdraat (E330), polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi. Vt lõik 2, „Korjuny sisaldab polüsorbaat 80-t ja naatriumi“.

Kuidas Korjuny välja näeb ja pakendi sisu

Korjuny on selge ja värvitu infusioonilahuse kontsentratsioon (steriilne kontsentratsioon) eeltäidetud klaassüstaldes, millel on otsakorgid.

Pakendi suurus:

- Korjuny 10 µg: 3 süstlit ja 5 kanüüli sinise värvikoodiga karbis
- Korjuny 50 µg: 4 süstlit ja 5 kanüüli punase värvikoodiga karbis

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole:

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

--

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Korjuni lahjendamiseks ja manustamiseks vajalikud lahused ja vahendid:**

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus
- 50 ml polüpropüleensüstlad
- 50 ml polüpropüleensüstalde kork
- polüetüleenist perfusioonivoolikud sisediaameetriga 1 mm ja pikkusega 150 cm
- polükarbonaadist infusiooniklapid/Y-ühendused
- polüuretaanist silikoonkattega kateetrid
- täppis-perfusioonipump

Lahjendamine enne manustamist

Korjuni peab manustamiseks ette valmistama aseptilisi töövõtteid kasutav kvalifitseeritud tervishoiutöötaja.

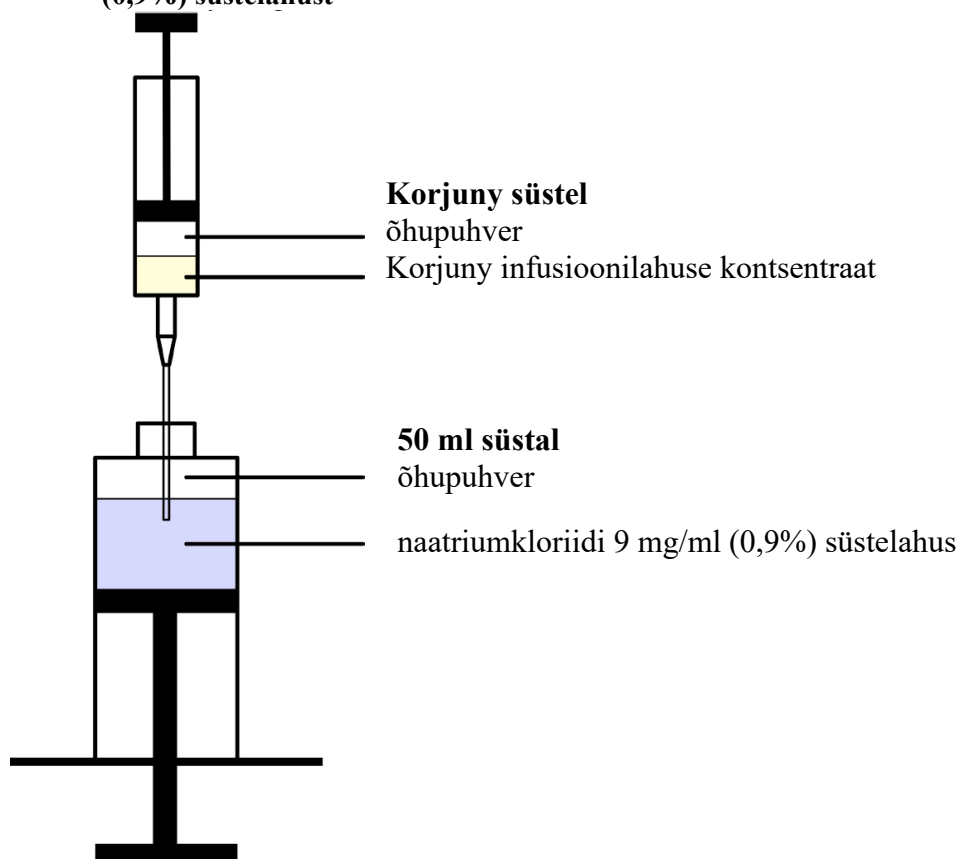
Süstli välispind ei ole steriilne.

- Ekstraheerida tabelis loetletud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse maht 50 ml süstlaga.
- 50 ml süstlas peab olema vähemalt 3 ml õhupuhvrit.
- Kontrollida tabelis loetletud Korjuni süstleid visuaalselt võõrosakeste või värvimuutuste suhtes.
- Süstli otsa ülespoole hoides eemaldada ettevaatlikult otsakork. Mitte tirida ega keerata korki.
- Kinnitada lisatud kanüül süstli külge ja eemaldada kanüüli kaitsekate. Iga süstli jaoks kasutada uut kanüüli.
- Kanüül sisestatakse läbi 50 ml süstla ava nii, et kanüül sukeldatakse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusesse (joonis).
Mitte manustada Korjuni süsti sisu otse patsiendile.
- Süstida kogu süstli sisu süstlist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse.
Mitte tõmmata süstli loputamiseks kolvivart tagasi, et vältida saastumist ja tagada õige koguse väljutamine.
- Korratakse tabeli alusel varasemaid etappe, et süstida 50 ml süstlasse vajalik arv süstlite sisu.
- 50 ml süstal sulgeda korkiga ja loksutada ettevaatlikult, et lahust segada.
- Pärast korki äravõtmist eemaldada 50 ml süstlasse jäänud õhumullid.
- 50 ml süstla peale tuleb kinnitada Korjuni pappkarbi siseküljel asetsev punane eemaldatav kleebis tekstiga „Lahendatud Korjuni. Ainult intraperitoneaalseks kasutamiseks“. See ettevaatusabinõu on vajalik, et tagada Korjuni infundeerimine ainult intraperitoneaalse manustamisviisiga.
- Sisestada 50 ml süstal infusioonipumpa.

Tabel. Korjuni intraperitoneaalse infusiooni lahuse valmistamiseks vajalike süstlite arv ja kogused

Infusioon/annus	10 µg süstlite arv	50 µg süstlite arv	Korjuni infusioonilahuse kontsentratsiooni kogus kokku	Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahus	Lõplik kogus manustamiseks
1. infusioon / 10 µg	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
2. infusioon / 20 µg	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
3. infusioon / 50 µg	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
4. infusioon / 150 µg	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Joonis Korjuni üleviimine süstlist 50 ml süstlasse, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust



Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril mitte üle 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamisviis

Intraperitoneaalseks manustamiseks kasutatava kateetri paigaldab ultraheliaparaadi abil intraperitoneaalse manustamise protseduurides kogenud arst. Kateetrit kasutatakse astsiidi drenimiseks ning lahjendatud Korjuni ja naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infundeerimiseks. Soovitav on jätta kateeter kogu raviperioodiks kõhuõõnde. Selle võib eemaldada raviarsti otsuse alusel päeval pärast viimast infusiooni.

Iga kord enne Korjuny manustamist tuleb astsiidivedelik drenida kuni spontaanse voolu lõppemiseni või sümptomite leevendumiseni (vt lõik 4.4). Seejärel infundeeritakse 500 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust iga kord enne Korjuny manustamist, et soodustada antikeha jaotumist kõhuõõnes.

Lahjendatud Korjuny infusioonilahus tuleb manustada intraperitoneaalselt vähemalt 3-tunnise infusiooni jooksul järgmise püsiinfusioonipumba süsteemi abil:

- eeltäita pumba ühendatud perfusioonivoolikute süsteem Korjuny lahjendatud infusioonilahusega;
- ühendada perfusiooniliin Y-ühendusse;
- infundeerida üheaegselt Korjuny iga manustamiskorraga 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust kateetri perfusiooniharu infusiooniklapi/Y-ühenduse kaudu;
- pumbakiirust kohandatakse vastavalt manustatavale mahule ja kavandatud infusiooniajale vähemalt 3 tundi;
- kui lahjendatud Korjuny lahusega 50 ml süstal on tühi, asendatakse see samades tingimustes perfusiooniharust tühimahu (ligikaudu 2 ml) eemaldamiseks 50 ml süstlaga, mis sisaldab 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust; ülejäänud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse võib kõrvaldada;
- sulgeda kateeter järgmise infusioonini;
- viimasele infusioonile järgneval päeval drenida astsiiti kuni spontaanse voolu lõppemiseni; seejärel võib kateetri eemaldada.

Hävitamine

Erinõuded puuduvad.