

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Korjony 10 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Korjony 50 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Korjony 10 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mikrogrammaa katumaksomabia* 0,1 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

*rotan ja hiiren hybridi IgG2 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rotan ja hiiren hybridi-hybridoomasolulinjassa

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21,6 mikrogrammaa polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Korjony 50 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 50 mikrogrammaa katumaksomabia* 0,5 ml:ssa liuosta, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

*rotan ja hiiren hybridi IgG2 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rotan ja hiiren hybridi-hybridoomasolulinjassa

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 108 mikrogrammaa polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).
Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Korjony on tarkoitettu malignin askiteksen intraperitoneaaliseen hoitoon aikuisilla, joilla on EpCAM (epiteelisolun adheesiomolekyyli) -positiivisia karsinomia ja joille systeemiset syöpähoidot eivät enää sovellu.

4.2 Annostus ja antotapa

Korjony tulee antaa syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

EpCAM-määrittäminen

Kliinisissä tutkimuksissa EpCAM-ilmentymä määritettiin validoidulla immunosytokemiallisella testillä, jota käytettiin maligneista askitesnäytteistä. Positiivisuuskynnys oli ≥ 400 EpCAM-positiivista solua 10^6 analysoitua askitesolua kohden.

Jos CE-merkittyä in vitro -diagnostiikkalaitetta, jolla on tähän tarkoitukseen soveltuva käyttötarkoitus, ei ole saatavilla, kliinisessä käytännössä käytettävät vaihtoehtoiset testit tulee validoida, ja niiden on osoitettava tähän käyttötarkoitukseen sopivat analyttiset suorituskykyominaisuudet.

Annostus

Ennen vatsaonteloon annettavaa infuusiota suositellaan ennaltaehkäisevää hoitoa sytokiinien vapautumiseen liittyvien oireiden varalta, mukaan lukien kipua lievittävät, kuumetta alentavat ja ei-steroidaaliset tulehdusta estävät tai lievittävät lääkevalmisteet (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Katumaksomabi-hoidon haittavaikutuksia on hoidettava lääketieteellisen arvion perusteella ja nykyisellä vakiohoidolla.

Korjunyn annostusohjelma sisältää neljä vatsaonteloon annettavaa infuusiota, jotka on lueteltu taulukossa 1.

Taulukko 1 Korjunyn annostusohjelma

Infusion numero	Annos	Päivä
1	10 mikrogrammaa	0
2	20 mikrogrammaa	3
3	50 mikrogrammaa	7
4	150 mikrogrammaa	10

Potilaiden on oltava tarkassa lääketieteellisessä seurannassa vähintään 24 tuntia ensimmäisen Korjuny-infusion jälkeen. Loppujen annosten kohdalla potilas voidaan pitää sairaalahoidossa vähintään kuusi tuntia tai pidempään Korjuny-infusion jälkeen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan potilasturvallisuuden varmistamiseksi.

Infuusiopäivien välistä aikaa voidaan tarvittaessa pidentää hoitavan lääkärin harkinnan mukaan haittavaikutusten riskin minimoimiseksi. Hoidon kokonaiskesto ei saa ylittää 21:tä päivää.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai joiden maksan tilavuudesta yli 70 prosenttia on metastaasia ja/tai joilla on porttilaskimon tromboosi/tukos, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitoa Korjuny-valmisteella tulee harkita vasta, kun hyöty-riskisuhde on arvioitu perusteellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitoa Korjuny-valmisteella tulee harkita vasta, kun hyöty-riskisuhde on arvioitu perusteellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Korjunyn turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Korjuna on annettava vain infuusiona vatsaonteloon.

Korjuna ei saa antaa boluksena vatsaonteloon eikä minkään muun antoreitin kautta. Lisätietoja käytettävästä perfuusiojärjestelmästä on kohdassa 6.5.

Korjuna on annettava vähintään 3 tunnin pituisena vakionopeuksisena infuusiona vatsaonteloon. Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut infuusiot olivat pituudeltaan 3 tuntia ja 6 tuntia. Neljästä annoksesta ensimmäisen kohdalla voidaan harkita 6 tunnin pituista infuusiota potilaan terveydentilan mukaan.

Varotoimenpiteet ennen lääkkeen antamista

Ennen Korjunyn antamista infuusiokonsentraatti laimennetaan natriumkloridi-injektioliuoksella 9 mg/ml (0,9 %). Laimennettu Korjuna-infuusioliuos annetaan vatsaonteloon vakionopeudella infuusiona asianmukaista pumppujärjestelmää käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen sen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys rotan ja/tai hiiren proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Korjuna ei saa antaa boluksena eikä mitään muuta antoreittiä kuin vatsaonteloon.

Sytokiinin vapautumiseen liittyvät oireet (CRS)

Koska tulehdusta voimistavien ja sytotoksisten sytokiinien vapautuminen alkaa katmaksomabin sitoutuessa immuuni- ja kasvainsoluihin, sytokiinin vapautumiseen liittyviä kliinisiä oireita kuten kuumetta, hypotensiota, maha-suolikanavan oireita, päänsärkyä, lihaskipua, nivelkipua, takykardiaa, vilunväristyksiä, hengityselinten oireita, iho-oireita ja väsymystä on raportoitu katmaksomabin antamisen aikana ja sen jälkeen.

Esilääkityksestä huolimatta (ks. kohdat 4.2 ja 5.1) potilailla saattaa esiintyä edellä kuvattua sytokiinioireyhtymää (CRS), jonka vaikeusaste on enintään 4 (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee sytokiinioireyhtymän merkkejä tai oireita missä tahansa vaiheessa. Sytokiinioireyhtymää on hoidettava lääketieteellisen arvion perusteella ja nykyisellä vakiohoidolla.

Systeeminen tulehdusvasteoireyhtymä (SIRS)

Yksittäisiä SIRS-tapauksia (joihin liittyy samanaikainen kuume, sykkeen ja hengitystiheyden nousu ja epänormaalit leukosyyttimäärät) on raportoitu katmaksomabihoidon aikana ja sen jälkeen. Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heillä ilmenee SIRS-oireyhtymän merkkejä tai oireita missä tahansa vaiheessa. SIRS:ää on hoidettava lääketieteellisen arvion perusteella ja nykyisellä vakiohoidolla.

Akuutit tulehdukset

Katmaksomabin antamista ei suositella, jos potilaalla on immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttavia tekijöitä, erityisesti akuutteja infektioita. Potilaita on monitoroitava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen Korjunyn antamista ja sen jälkeen ja heitä on hoidettava asianmukaisesti.

Potilaiden hemodynaamiseen tilaan vaikuttavat sairaudet

Jotta verenkierron ja munuaisten vakaa toiminta voitaisiin varmistaa, Korjuny-hoidon edellytys on

askiteksen dreneeraus asianmukaisella lääketieteellisellä hoidolla. Näihin tulee vähintään kuulua askiteksen dreneeraus spontaanin virtauksen loppumiseen tai oireiden lievittymiseen asti.

Veren tilavuus, veren proteiinit, verenpaine, syke ja munaisten toiminta on arvioitava ennen jokaista Korjuny-infusiota. Sellaiset tilat kuin hypovolemia, hypoproteinemia, hypotensio, verenkiertojärjestelmän dekompenaatio ja akuutti munuaisten vajaatoiminta on hoidettava ennen jokaista Korjuny-infusiota.

Maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin ohimenevää maksan parametrien suurenemista katumaksomabi-infusioiden jälkeen. Arvot paranivat suurimmalla osalla potilaista pian viimeisen katumaksomabi-infuusion päättymisen jälkeen. Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä katumaksomabi-lääkeaineen aiheuttama maksavaurio (DILI) tai hepatiittia, mikä voi johtaa maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. Korjuny-hoitoa saavia potilaita on monitoroitava tarkasti kliinisesti merkittävien kohonneiden maksaparametrien merkkien varalta.

Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai joiden maksan tilavuudesta yli 70 prosenttia on metastaaseja ja/tai joilla on porttilaskimon tromboosi/tukos, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitoa katumaksomabilla tulee harkita vasta, kun hyöty-riskisuhde on arvioitu perusteellisesti (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Katumaksomabi ei eliminoidu munuaisten kautta. Potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tutkittu. Näiden potilaiden hoitoa Korjuny-valmisteella tulee harkita vasta, kun hyöty-riskisuhde on arvioitu perusteellisesti (ks. kohta 5.2).

Vatsakipu

Vatsakipua raportoitiin haittavaikutuksena yleisesti. Tämän ohimenevän vaikutuksen katsotaan osittain johtuvan antoreitistä vatsaonteloon.

Monitorointi

Potilasta on suositeltavaa monitoroida riittävällä tavalla Korjuny-infuusion päättymisen jälkeen tarkassa lääketieteellisessä seurannassa vähintään 24 tunnin ajan ensimmäisen Korjuny-infuusion jälkeen ja vähintään 6 tunnin ajan seuraavien infusioiden jälkeen.

Toimintakyky ja painoindeksi (BMI)

Pivotaalitutkimuksessa IP-REM-AC-01 ei tutkittu potilaita, joiden Karnofskyn toimintakykypistemäärä on <60 ja joiden painoindeksi on <17 tai >40 kg/m². Näiden potilaiden hoito Korjuny-valmisteella toteutetaan hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Potilaskortti

Lääkkeen määräjän on keskusteltava Korjuny-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaalle on annettava potilaskortti, ja häntä on ohjeistettava pitämään se aina mukana. Potilaskortissa kuvataan CRS:n ja SIRS:n yleisiä merkkejä ja oireita ja annetaan ohjeita siitä, milloin potilaan on hakeuduttava lääkäriin.

Apuaine

Tämä lääke sisältää 21,6 mikrogrammaa polysorbaatti 80:tä jokaisessa esitäytetyssä Korjuny 10 mikrogrammaa -ruiskussa ja 108 mikrogrammaa polysorbaatti 80:tä jokaisessa esitäytetyssä Korjuny 50 mikrogrammaa -ruiskussa. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton. Annettu natriummäärä infuusiota kohti on suurempi kuin lääkevalmisteen sisältämä määrä, koska konsentraatti laimennetaan natriumkloridi-injektioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %). Lisäksi ennen Korjunyn antamista annetaan 500 ml natriumkloridi-injektioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), ja yhtä aikaa Korjunyn annon kanssa annetaan 250 ml natriumkloridi-injektioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %). Ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Korjuna-valmistetta ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

Katumaksomabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Korjunyn käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö katumaksomabi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Korjuny-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja katumaksomabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Korjunylla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta on neuvottava välttämään autolla ajoa tai koneiden käyttöä, mikäli hänelle ilmaantuu infuusioon liittyviä oireita, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat kuume (62 %), vatsakipu (42 %), pahoinvointi (41 %) ja oksentelu (38 %). Vakavimmat haittavaikutukset ovat systeeminen tulehdusvasteoireyhtymä ja maksan vajaatoiminta.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset ovat peräisin integroidusta turvallisuusanalyysistä, joka koostui 11 tutkimuksesta. Niihin sisältyi neljä tutkimusta malignia askitesta sairastavilla potilailla ja seitsemän tutkimusta potilailla, joilla oli useita muita syöpiä. Tähän sisältyvät tiedot pivotaalitutkimuksen IP-REM-AC-01 satunnaistetusta ja kontrolloidusta päätutkimusjaksosta. Analyysiin osallistuneista 517 potilaasta 293 sai katumaksomabia vatsaonteloon 6 tunnin pituisena infusiona ja 224 potilasta sai katumaksomabia

vatsaonteloon 3 tunnin pituisena infuusiona.

Taulukossa 2 haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Yleisyysryhmät on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Katumaksomabihoitoa saaneiden potilaiden ilmoitetut haittavaikutukset

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Infektio
	Melko harvinainen	Suun kandidiaasi, ihoinfektio, erythema induratum*, herpes simplex*, paikallinen infektio*, pneumonia*, virtsatieinfektio*
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, leukosytoosi, lymfopenia
	Melko harvinainen	Koagulopatia*, leukopenia*, neutropenia*, trombosytopenia*, trombosytemia
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Sytokiinioireyhtymä**
	Yleinen	Systeeminen tulehdusvasteoireyhtymä, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu, dehydraatio, hypokalemia, hyponatremia, hypoalbuminemia, hyperglykemia*, hypokalsemia*, hypoproteinemia*
	Melko harvinainen	Nesteen kertyminen*, hypoglykemia, polydipsia, hypomagnesemia*
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus*
	Melko harvinainen	Levottomuus, masennus*
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Pyörtyminen, vapina, parestesia, kouristus*, letargia, perifeerinen sensorinen neuropatia*, polyneuropatia*, dysgeusia*
Silmät	Melko harvinainen	Sumentunut näkö*
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Huimaus*
Sydän	Yleinen	Takykardia
	Melko harvinainen	Sinustakykardia, palpitaatiot*, rytmihäiriö*, sydämen vajaatoiminta*
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio, hypotensio, punastuminen, kuumat aallot*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus*, hypoksia, pleuraeffuusio*
	Melko harvinainen	Keuhkoveritulppa, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä*, bronkospasmi*, yskä*, hikka*, keuhkoinfiltraatio*, nielun ja kurkunpään kipu, hengityksen vajaatoiminta*, hengitysvaje*, takypnea*, hengityksen vinkuminen*
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	Yleinen	Vatsavaivat, vatsan turvotus, ylävatsakipu, refluksitauti, subileus, ilmavaivat*
	Melko	Vatsakrampit, suun kuivuminen, paralyttinen ileus,

Elinluokka	Yleisyys	Haettavaikutukset
	harvinainen	mahalaukun tyhjenemishäiriö, vatsan rigiditeetti*, askites*, duodenogastrinen refluksi*, ruoansulatusjärjestelmän häiriö*, maha-suolikanavan hypomotiliteetti*, närästys*, vatsakalvontulehdus*, yökkäily*, ohutsuolitukos*, vatsavaivat*, alavatsakipu, hematemeesi*, stomatiitti*
Maksa ja sappi	Yleinen	Hyperbilirubinemia, kolangiitti*
	Melko harvinainen	Sytolyyttinen hepatiitti***, maksan vajaatoiminta****, kolestaasi*, epänormaali maksan toiminta*, toksinen hepatiitti*, ikterus*
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen	Allerginen ihottuma, ihottuma, eryteema, hyperhidroosi, kutina
	Melko harvinainen	Yöhikoilu, nokkosihottuma, palmaarieryteema*, kutiseva ihottuma*, ihoreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu*
	Melko harvinainen	Luukipu, kylkikipu*, tuki- ja liikuntaelinten kipu*, raajakipu*
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Hematuria, proteinuria*
	Melko harvinainen	Dysuria*, leukosyturia, oliguria*, munuaisten vajaatoiminta*, akuutti munuaisten vajaatoiminta*, munuaiskipu*
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Lantiokipu
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume, vilunväristykset, väsymys, kipu
	Yleinen	Astenia*, inflammaatio, turvotus, rintakipu, influenssan kaltainen tauti*, huonovointisuus*, perifeerinen edeema*
	Melko harvinainen	Antokohdan inflammaatio, katetrialueen kipu, varhainen kylläisyys*, ekstravasaatio, palelu*, kuumuuden tunne*, injektio kohdan reaktio*, limakalvotulehdus*, jano, katetrialueen punoitus*, yleinen fyysisen terveyden huononeminen*
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut CRP
	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasin nousu, aspartaatti aminotransferaasin nousu, veren alkalisen fosfaatin nousu, ruumiinlämmön nousu, gammaglutamyyli transferaasin nousu, hemoglobiinin lasku, neutrofiilien määrän nousu, proteiinin kokonaismäärän lasku, painon lasku, veren valkosolujen määrän nousu, veren kreatiniinin nousu*, veren kaliumin lasku*, maksaentsyymien nousu*, prokalsitoniinin nousu*, veren urean nousu, veren amylaasin nousu*, veren kreatiinifosfokinaasin nousu*, verihiutaleiden määrän nousu*
	Melko harvinainen	Konjugoituneen bilirubiinin nousu, kehon lämpötilan lasku, happisaturaation lasku, transaminaasien nousu, veren fibrinogeenin nousu*, veren raudan lasku*, veren laktaattidehydrogenaasin nousu*, verenpaineen nousu*, solut virtsassa*, maksaentsyymien lisääntyminen, hematokriitin lasku, lipaasin nousu*, poikkeava maksan toimintakoe*, veren punasolujen määrän lasku*, urobiliini virtsassa, valkosolut virtsassa*, aktivoituneen tromboplastiiniajan pidentyminen*, veren kloridin lasku*, veren natriumin lasku*, veren virtsahapon

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
		nousu*, INR-arvon nousu*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Anastomoottinen komplikaatio*, toimenpiteeseen liittyvä kipu*, haavan aukeaminen*

* Asteriskilla merkityt haittavaikutukset on otettu mukaan, koska mukaan on otettu n=7 tutkimusta muista käyttöaiheista kuin malignista askiteksesta (esim. syöpäpotilailla, joille tehdään kuratiivinen leikkaus ja joille annetaan katumaksomabia leikkauksen aikana)

** n=7 sytokiinioireyhtymätapausta ilmoitettiin nimenomaisesti tapahtumina kuudella 517 tutkittavasta, joita kutakin hoidettiin katumaksomabilla analyysiin sisältyneissä 11 tutkimuksessa (yleisyysluokka ”yleinen”). Edellä olevassa taulukossa esitetty sytokiinioireyhtymän yleisyys perustuu kuitenkin retrospektiiviseen algoritmipohjaiseen sytokiinioireyhtymän analyysiin, jota käytettiin pivotaalitutkimuksessa IP-REM-AC-01, jossa algoritmilla otettiin huomioon sytokiinioireyhtymän diagnoosit sekä yhdistelmä oireita, kuten kuume, hypotensio, maha-suolikanavan oireet, päänsärky, lihaskipu, nivelkipu, takykardia, vilunväristykset, hengitystieoireet, iho-oireet ja väsymys.

*** n=3 sytolyttisiä hepatiittitapahtumia ilmoitettiin kolmella tutkittavalla. Kaksi tapahtumaa olivat kuitenkin intensiteetiltään lieviä ja yksi kohtalainen, eikä yhtäkään kolmesta tapahtumasta arvioitu vakavaksi.

**** n = 5 maksan vajaatoimintatapauksia raportoitiin kolmella tutkittavalla. Kaikki tapahtumat olivat intensiteetiltään kohtalaisia, eikä niitä arvioitu vakaviksi. Useimmat näistä tapahtumista olivat suurentuneita maksan/hepatobiliaaristen laboratorioarvojen tuloksia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymä (CRS), joka tunnistettiin tyypillisten oireyhtymän oireiden (kuume, hypotensio, maha-suolikanavan oireet, päänsärky, lihaskipu, nivelkipu, takykardia, vilunväristykset, hengitystieoireet, iho-oireet ja väsymys) ilmaantumisen perusteella läheisessä ajallisessa suhteessa (kuume ja vähintään kaksi muuta haittavaikutusta neljän päivän aikana). Pivotaalitutkimuksen aikana 72 prosentilla katumaksomabi-hoitoa saaneista potilaista (ISS2) ilmeni vähintään yksi haittavaikutus, joka katsottiin tunnusomaisiksi sytokiinioireyhtymän oireiksi katumaksomabi-infuusion aikana tai yhden vuorokauden kuluessa sen jälkeen. Koska analyysi oli hyvin epäspesifi, pivotaalitutkimuksesta saadut tiedot analysoitiin uudelleen sytokiinioireyhtymän nykyisiin määritelmiin ja ohjeisiin perustuvan algoritmin mukaisesti. Tämän uusinta-analyysin perusteella 23 prosentilla potilaista, joita hoidettiin katumaksomabilla, oli sytokiinioireyhtymä päätutkimusjaksolla tai vaiheen II/III kliinisen pivotaalitutkimuksen hoitoryhmien vaihtojaksolla.

Useimmissa tapauksissa sytokiinioireyhtymä kuului CTCAE-luokkaan 1 tai 2. Epäillystä 41 sytokiinioireyhtymätapauksesta kolme oli luokan 1 tapauksia, 27 luokan 2 tapauksia, kymmenen luokan 3 tapauksia ja yksi luokan 4 tapaus. Sytokiinin vapautumiseen liittyviä oireita voidaan lievittää tai ehkäistä esilääkityksellä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Systeeminen tulehdusvasteoireyhtymä (SIRS)

Pivotaalitutkimuksessa, jossa altistettiin katumaksomabille 203 potilasta, ilmoitettiin SIRS-tapauksesta (johon liittyy samanaikainen kuume, sykkeen ja hengitystiheyden nousu ja epänormaalit leukosyyttimäärät) kahdella potilaalla 203:sta (157 potilasta päätutkimusjaksolla ja 46 potilasta kontrolliryhmästä katumaksomabihoitoon siirtymisen jälkeen). Molemmilla potilailla SIRS oli vaikeusasteeltaan luokkaa 4, vaati sairaalahoitoa tai sairaalahoitojakson pidentämistä ja johti hoidon lopettamiseen.

Vatsakipu

Pivotaalitutkimuksen päätutkimusjakson potilaista 38,9 prosentilla ilmoitettiin haittavaikutuksena vatsakipua. Se oli voimakkuudeltaan asteen 3 tai korkeamman asteen kipua 8,9 prosentilla potilaista, mutta se lakkasi oireenmukaisella hoidolla.

Maksan laboratorioarvot

Maksan entsyymiarvojen (alaniiniaminotransferaasin [ALAT], aspartaattiaminotransferaasin [ASAT], alkalisen fosfataasin [AFOS], gammaglutamyyliitransferaasin [GGT]) ja kokonaisbilirubiinin arvojen ohimenevää suurenemista havaittiin yleisesti katumaksomabin antamisen jälkeen. Yleisesti ottaen laboratorioparametrien muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä, ja ne palautuivat enimmäkseen perustasolle hoidon päättymisen jälkeen. Vaiheen II/III pivotaalitutkimuksessa 12:lla katumaksomabilla hoidetulla potilaalla (5,6 prosentilla) ALAT-arvo nousi $>3 \times$ normaaliarvon ylärajan (ULN) ja bilirubiini $>2 \times$ normaaliarvon ylärajan. Kahdella potilaalla 12:sta arvot jatkoivat nousuaan infuusion päättymisen jälkeen, kun taas kymmenellä potilaalla 12:sta kohonneet arvot palautuivat, ja suuntaus oli paranemaan päin pian viimeisen katumaksomabi-infuusion jälkeen. Lisädiagnostiikkaa tai hoitoa on harkittava vain, jos arvojen nousu on kliinisesti merkittävää tai jatkuvaa.

Infuusion kesto

Tietoja katumaksomabin 3 tuntia kestävästä infuusiosta on saatavilla malignia askitesta koskevista tutkimuksista ja muista onkologisista käyttöaiheista tehdyistä tutkimuksista, jotka koskevat pääasiassa munasarjasyöpää ja mahasyöpää. Katumaksomabin turvallisuusprofiili 3 tunnin ja 6 tunnin pituisten infuusioiden välillä on yleisesti ottaen vertailtavissa haittavaikutusten luonteeseen, yleisyyden ja vakavuuden suhteen. Joidenkin haittavaikutusten yleisyys lisääntyi 3 tunnin pituisen infuusion yhteydessä, mukaan lukien vilunväristykset ja hypotensio (aste 1 tai 2), ripuli (kaikki asteet), väsymys (aste 1 tai 2), anemia (kaikki asteet) ja pleuraeffuusio (aste 1 tai 2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Suunnitellusti suurempia katumaksomabiannoksia tutkittiin annoksen suurentamista koskevissa tutkimuksissa 10-20-50-200-200 mikrogramman yksittäisiin hoitokuureihin saakka. Yleisesti ottaen havaitut vaikutukset ehdotettua annosta suuremmilla katumaksomabiannoksilla olivat yhdenmukaisia katumaksomabin antamiseen ja sen vaikutusmekanismiin liittyvien tunnettujen haittavaikutusten kanssa. Laboratorioarvot, etenkin maksaparametrien muutokset, osoittivat ohimenevää nousua, joka oli annossidonnaista ja osoitti kertymistäipumusta.

Hoito

Katumaksomabille ei ole saatavilla vastalääkettä. Yliannostustapauksissa on aloitettava oireenmukainen hoito lääkärin harkinnan mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX03

Vaikutusmekanismi

Katumaksomabi on kolmitoiminen rotan ja hiiren hybridi monoklonaalinen vasta-aine, joka on erityisesti tarkoitettu epiteelisolun adheesiomolekyyliä (EpCAM) ja CD3-antigeenia vastaan. EpCAM-antigeeniä esiintyy useimmissa syövässä, erityisesti karsinoomissa. CD3 ilmenee kypsissä T-soluissa T-solureseptorin komponenttina. Kolmas toiminnallinen sitoutumiskohta katumaksomabin Fc-alueella mahdollistaa vuorovaikutuksen aksessoristen immuunisolujen kanssa Fc-gamma-reseptorien kautta. Katumaksomabin sitoutumisominaisuuksien vuoksi kasvainsolut, T-solut ja aksessoriset immuunisolut tulevat lähelle toisiaan. Siten käynnistyy näiden yhteinen immuunireaktio kasvainsoluja vastaan. Tähän reaktioon sisältyy eri toimintamekanismeja, kuten T-solujen aktivaatio, T-soluvälitteinen solujen tuhoaminen grantsyymi-/perforiinijärjestelmän kautta, vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), komplementtiriippuvainen sytotoksisuus (CDC) ja fagosytoosi. Tämä johtaa kasvainsolujen tuhoutumiseen vatsaontelossa, mikä poistaa malignin askiteksen merkittävän aiheuttajan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Katumaksomabin kasvainten kasvua ehkäisevä aktiivisuus on osoitettu *in vitro* ja *in vivo*. Tehokasta katumaksomabivälitteistä kasvainsolujen tuhoutumista *in vitro* havaittiin niiden kohdesolujen kohdalla, joilla oli EpCAM-antigeenin matala ja korkea ekspressio, riippumatta primaarin kasvaimen tyypistä. Katumaksomabin kasvainten kasvua ehkäisevä aktiivisuus *in vivo* vahvistettiin immunologisesti kompromisoidussa munasarjasyövän hiirimallissa, jossa intraperitoneaalinen hoito katumaksomabilla ja ihmisen perifeerisen veren mononukleaarisolulla viivästytti kasvaimen kehitystä.

Kliininen teho

Katumaksomabin tehoa arvioitiin yhdessä vaiheen II/III kliinisessä tutkimuksessa. Tähän kliiniseen tutkimukseen ei otettu mukaan muita kuin valkoihoisia potilaita.

IP-REM-AC-01

Kaksihaarainen, satunnaistettu, avoin vaiheen II/III kliininen pivotaalitutkimus, johon osallistui 258 potilasta, joilla oli EpCAM-positiivista karsinoomasta johtuva symptomaattinen maligni askites. Heistä 170 satunnaistettiin katumaksomabihoitoon. EpCAM-positiivisten solujen esiintyminen askitesnesteessä määritettiin immunohistokemiallisella määrityksellä (IHC). Tutkimukseen voivat osallistua potilaat, joiden askitesneste sisälsi ≥ 400 EpCAM-positiivista solua / 10^6 analysoitua askitesnesteä. Tässä tutkimuksessa verrattiin parasenteesiin yhdistettyä katumaksomabia pelkkään parasenteesiin (kontrolli).

Katumaksomabia käytettiin potilailla, kun vakiohoitoa ei ollut saatavilla tai se ei ollut enää mahdollinen ja kun näiden potilaiden toimintakyky Karnofskyn asteikolla oli vähintään 60. Katumaksomabia annettiin vatsaonteloon neljänä infuusiona suurenevina annoksina (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa) päivinä 0, 3, 7 ja 10. Infuusiopäivinä (päivät 0, 3, 7, 10) potilaat pysyivät sairaalahoitossa vähintään 24 tuntia (ks. kohta 4.2).

Satunnaistetuista potilaista (n = 258) 79 prosenttia oli naisia (100 prosenttia munasarjasyövän ryhmässä ja 59 prosenttia muiden syöpien kuin munasarjasyövän ryhmässä). Munasarjasyövän ryhmän keski-ikä oli 58,5 vuotta ja muiden syöpien kuin munasarjasyövän ryhmän 58,8 vuotta. Valkoihoisten osuus oli 99 prosenttia kaikista potilaista. Muiden syöpien kuin munasarjasyövän ryhmässä yleisimmät syöpätyypit olivat mahasyöpä (51 prosenttia) ja sen jälkeen rintasyöpä (10 prosenttia). Muita syöpätyyppejä (paksusuoli-, haima-, keuhko-, kohdun limakalvo-, muut syövät) esiintyi yksittäin <10 prosentilla potilaista muiden syöpien kuin munasarjasyövän ryhmässä.

Tässä tutkimuksessa primaarinen tehon päätetapahtuma oli punktioton elinaika satunnaistetulla kontrolloidulla päätutkimusjaksolla. Se oli yhdistetty päätetapahtuma, joka oli määritetty ajaksi ennen ensimmäisen hoidollisen askitespunktion tarvetta tai kuolemaa, sen mukaan, kumpi tapahtui ensin. Punktiotonta elinaikaa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3. Kaplan-Meier-estimaatit

punktiovapaasta elinajasta on esitetty kuvassa 1.

Taulukko 3 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 tehoa koskevat tulokset (punktioton elinaika)

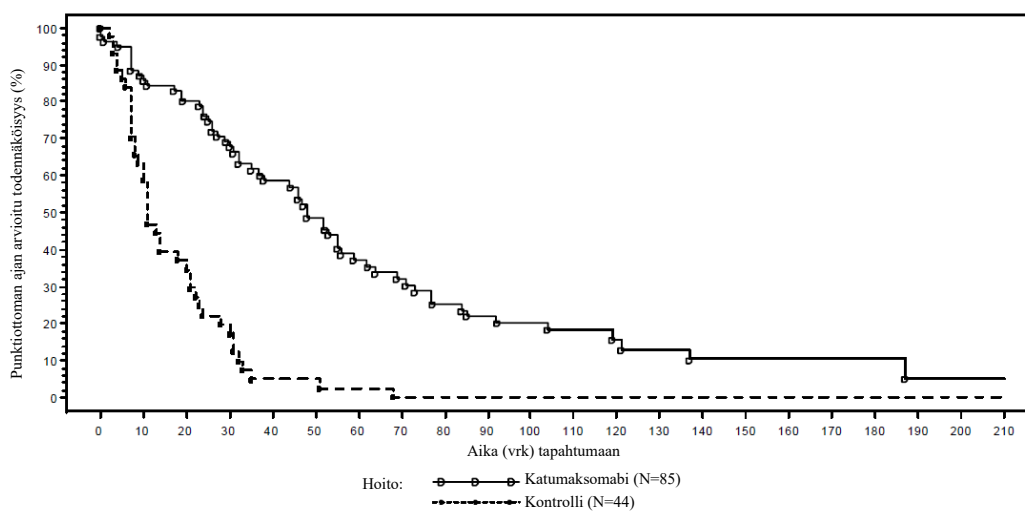
	Munasarjasyöpä		Muu kuin munasarjasyöpä	
	Katumaksomabi	Kontrolli	Katumaksomabi	Kontrolli
Potilaat, n	85	44	85	44
Potilaat, joilla tapahtuma, n (%)	58 (68,2)	42 (95,5)	73 (85,9)	40 (90,9)
Punktioton elinaika (PuFS) [vrk], mediaani	48	11	30	14
95 %:n CI	37, 59	9, 20	20, 45	8, 17
p-arvo (log rank -testi)	<0.0001		<0.0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)	Ei laskettu		Ei laskettu	

Potilaat, jotka selvisivät tutkimuksen suunnitelmalliseen päättymisajankohtaan asti ilman hoidollista punktiota, sensuroitiin tutkimuksen suunnitellun päättymisen ajankohtana. Potilaat, jotka lopettivat tutkimuksen satunnaistamisen jälkeen mutta ennen päätetapahtuma-punktiota tai kuolemaa, sensuroitiin ennenaikaisen lopettamisen ajankohtana.

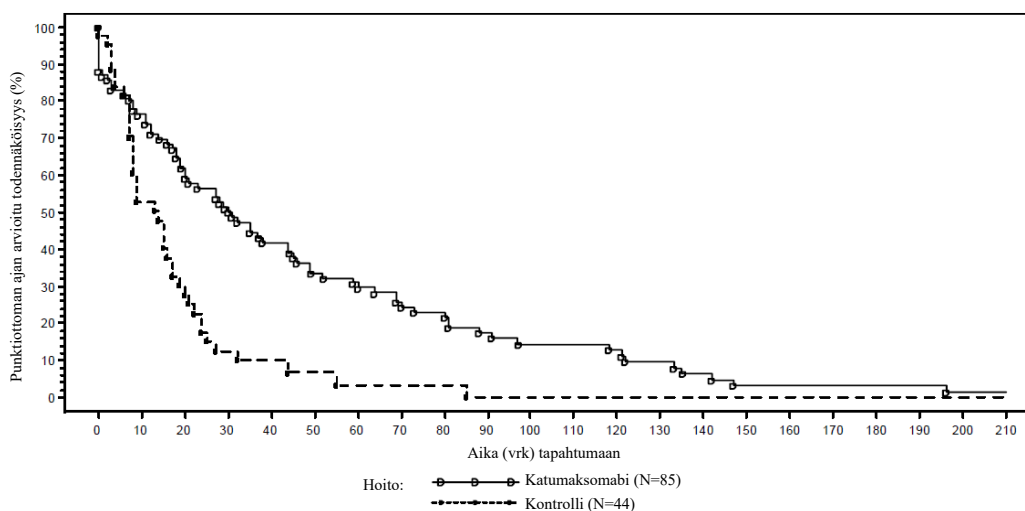
HR: Riskisuhde, PuFS: punktioton elinaika

Kuva 1 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 Kaplan-Maier-estimaatit koskien punktiotonta elinaikaa

Munasarja-
syöpä



Muu kuin
munasarja-
syöpä



Verrattuna yksinään parasenteesiin (kontrolli) parasenteesi- ja katumaksomabi-hoito potilailla, joilla oli EpCAM-positiivisesta karsinoomasta johtuva maligni askites, pidensi punktiotonta elinaikaa 11

päivästä 48 päivään munasarjasyöpäpotilailla ja 14 päivästä 30 päivään muuta kuin munasarjasyöpää sairastavilla potilailla.

Päätutkimusjakson päättymisen jälkeen potilaita seurattiin edelleen heidän elinikänsä loppuun asti, jotta voitiin arvioida kokonaiselinaikaa. Parasenteesi-hoidetut potilaat (kontrolliryhmä) saattoivat siirtyä parasenteesiin ja katumaksomabin yhdistelmään päätutkimusjakson päättymisen jälkeen. Nämä potilaat laskettiin kuitenkin kontrolliryhmään vaihdosta huolimatta. Parasenteesilla ja katumaksomabilla hoidetuilla potilailla kokonaiselinaika ei lyhentynyt verrattuna parasenteesilla hoidettuihin potilaisiin (taulukko 4).

Taulukko 4 Tutkimuksen IP-REM-AC-01 kokonaiselinaika

	Parasenteesi + katumaksomabi (N=170)	Parasenteesi (kontrolli)¹ (N=88)
Riskisuhde (HR)	0,798	
95 %:n luottamusväli riskisuhteella	[0,606; 1,051]	
6 kuukauden elossaoloprosentti	27,5 %	17,1 %
1 vuoden elossaoloprosentti	11,4 %	2,6 %
Kokonaiselinajan mediaani (vrk)	72	71

¹ Hoitoa vaihtaneet potilaat laskettiin kontrollipotilaiksi siitä huolimatta, että potilaat siirtyivät parasenteesi- ja katumaksomabihoitoon. Näiden potilaiden osuus kontrolliryhmästä oli 45 potilasta 88:sta (51 %).

Immunogeenisuus

Katumaksomabin vasta-aineiden indusoiminen on ominaista rotan ja hiiren monoklonaalisille vasta-aineille. Pivotaalitutkimuksesta saadut katumaksomabia koskevat tiedot osoittavat, että <10 prosentilla potilaista oli katumaksomabin vasta-aineita ennen neljättä infuusiota. Katumaksomabin vasta-aineita esiintyi 95 prosentilla potilaista kuukauden kuluttua viimeisestä katumaksomabi-infusiosta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Korjuny-valmisteen käytöstä malignin askiteksen hoidossa kaikissa pediatriassa alaryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Katumaksomabin farmakokineettisiä ominaisuuksia tutkittiin neljän vatsanonteloon annetun 6 tunnin pituisen katumaksomabi-infuusion (10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa) aikana ja niiden jälkeen erillisessä tutkimuksessa 13 potilaalla, joilla oli EpCAM-positiivisista karsinoomista johtuva symptomaattinen maligni askites.

Katumaksomabia oli havaittavissa askitesnesteessä ja plasmassa. Sen pitoisuudet suurenevät infuusioiden ja annettujen annosten lukumäärän mukaan useimmilla potilailla. Plasman pitoisuuksilla oli taipumus laskea suurimman arvon saavutettuaan jokaisen annoksen jälkeen.

Imeytyminen

Katumaksomabi annetaan vatsaonteloon, joten se on välittömästi saatavissa vatsaontelossa kohteena oleville maligneille soluille.

Jakautuminen

Vatsaonteloon annetun infuusion yhteydessä katumaksomabi jakautuu askitesnesteeseen, joka on sen vaikutuskohta. C_{max}-arvon keskiarvo askitesnesteessä oli 7122 pg/ml ja mediaani 3270 pg/ml.

Vatsaontelon sisäisen annon ja vatsaontelossa oleviin kohdesoluihin sitoutumisen jälkeen katumaksomabin jäämät kulkeutuvat systeemiseen kiertoon ehjänä. Plasman $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 0,5 ng/ml (vaihteluväli 0–2,3), ja plasman AUC-arvon keskiarvo oli 1,7 vrk*ng/ml (vaihteluväli <LLOQ (alempi kvantitointiraja) – 13,5). Tutkimushenkilöiden välillä vaihtelu askitesnesteeseen ja plasman katumaksomabipitoisuuksissa oli suurta vatsaontelon askitesmäärän ja malignien solujen vaihtelevan määrän vuoksi.

Metaboloituminen ja eliminaatio

Katumaksomabin metaboloituminen ja eliminaatio ovat samankaltaisia kuin endogeenisen IgG:n eli ne tapahtuvat pääasiassa proteolyttisen katabolian kautta koko elimistössä. Sen eliminaatio ei tapahdu ensisijaisesti munuaisten ja maksan kautta.

Systeemisen katumaksomabin eli vatsaontelon kautta verenkiertoon pääsevän katumaksomabin jäännöksen osalta (joka ei ole sitoutunut mihinkään kohteeseen) geometrisen keskiarvon ilmeinen lopullinen plasman eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 2,5 vrk (vaihteluväli 0,7–17,5).

Erityisryhmät

Tutkimuksia ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Katumaksomabin antaminen eläinkokeissa ei aiheuttanut mitään merkkejä epänormaalista tai valmisteeseen liittyvästä akuutista toksisuudesta tai paikallisen intoleranssin merkeistä injektio-/infuusiokohdassa. Nämä löydökset eivät kuitenkaan ole erityisen hyödyllisiä, koska katumaksomabi on hyvin lajispesifinen.

Toistetun annoksen toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti (E331)
Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteissä käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen

Laimennettu infuusioliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 24 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmistetta yleensä saa säilyttää kauempaa kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty ruisku (tyypin I silikonoitua lasia), jossa on männän tulppa (bromobutyylikumia) ja luer lock -järjestelmä (silikonoitua polypropyleenia sekä polykarbonaattia), jossa on kärjen korkki (bromobutyylikumia). Mukana on kanyyli.

Korjuny 10 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Esitäytetty ruisku sisältää 0,1 ml konsentraattia liuosta varten, ja se on pakattu pahvipakkaukseen, jossa on sininen värikoodi.

Pakkauskoko: 3 esitäytettyä ruiskua ja 5 kanyyliä

Korjuny 50 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml konsentraattia liuosta varten, ja se on pakattu pahvipakkaukseen, jossa on punainen värikoodi.

Pakkauskoko: 4 esitäytettyä ruiskua ja 5 kanyyliä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen.

Korjunyn laimentamiseen ja antamiseen tarvittavat materiaalit ja välineet:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos
- 50 ml:n polypropyleeniruiskuja
- korkki 50 ml:n polypropyleeniruiskuja varten
- polyetyleenistä valmistetut perfuusioletkut, joiden sisähalkaisija on 1 mm ja pituus 150 cm
- polykarbonaatista valmistetut infuusioventtiilit / Y-liitännät
- silikonipäällysteiset polyuretaanikatetrit
- tarkkuusperfuusiopumppu

Laimennus ennen lääkkeen antamista

Terveystieteiden ammattilaisen on saatettava Korjuny käyttökuntoon asianmukaista aseptista tekniikkaa noudattaen.

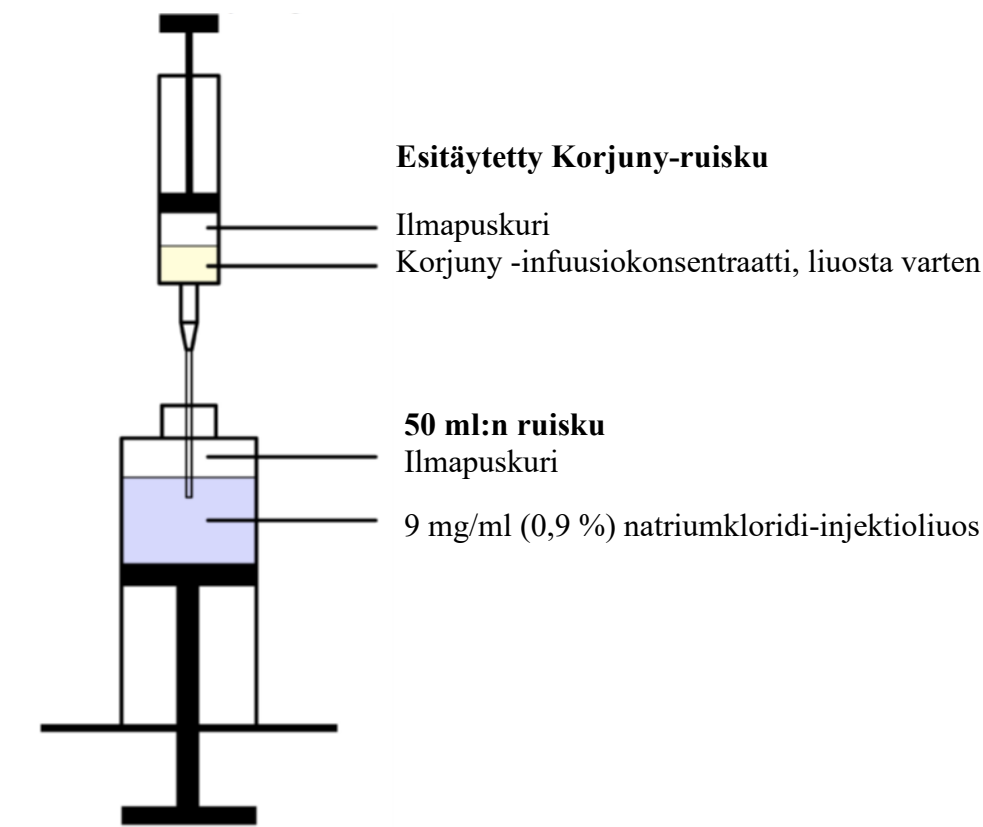
Esitäytetyn ruiskun ulkopinta ei ole steriili.

- Taulukossa 5 mainittu määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta otetaan 50 ml:n ruiskulla.
- 50 ml:n ruiskuun jätetään lisäksi vähintään 3 ml:n ilmapuskuri.
- Vaaditun vahvuiset esitäytetyt Korjuny-ruiskut, jotka on lueteltu taulukossa 5, tarkastetaan silmämääräisesti mahdollisten vieraiden hiukkasten tai värimuutosten varalta.
- Esitäytetyn ruiskun kärjessä oleva korkki poistetaan siten, että ruiskun kärki osoittaa ylöspäin. **Älä** väännä tai kierrä korkkia.
- Mukana tullut kanyyli kiinnitetään esitäytettyyn ruiskuun ja kanyylin suoja poistetaan. Jokaisessa ruiskussa käytetään uutta kanyyliä.

- Kanyyli työnnetään 50 ml:n ruiskun aukon läpi siten, että kanyyli uppoaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuokseen (kuva 2)
Esitäytetyn Korjuny-ruiskun sisältöä **ei saa** antaa suoraan potilaalle.
- Esitäytetyn ruiskun koko sisältö injisoidaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuokseen.
- Männän vartta **ei saa** vetää takaisin esitäytetyn ruiskun huuhtelemista varten, jotta vältetään kontaminaatio ja varmistetaan, että oikea määrä ruiskutetaan ulos.
- Taulukon 5 mukaisesti edelliset vaiheet toistetaan, kunnes tarvittava määrä esitäytettyjä ruiskuja on injektoitu 50 ml:n ruiskuun.
- 50 ml:n ruisku suljetaan korkilla ja sitä ravistetaan varovasti niin että liuos sekoittuu.
- Korkin poistamisen jälkeen poistetaan mahdolliset ilmakuplat 50 ml:n ruiskusta.
- Pahvikotelon kannen alla oleva punainen irrotettava tarra, jossa on teksti ”Laimennettu Korjuny. Vain vatsaonteloon.” on liimattava 50 ml:n ruiskuun. Tämä on varotoimenpide, jolla varmistetaan, että Korjuny-valmistetta annetaan vain vatsaonteloon annettavana infuusiona.
- 50 ml:n ruisku asetetaan infuusiopumppuun.

Taulukko 5 Vatsaonteloon annettavaa infuusiota varten tehtävän Korjuny-liuoksen valmistukseen tarvittavien esitäytettyjen ruiskujen lukumäärä ja tilavuus

Infuusio / annos	10 mikrogramman esitäytettyjen ruiskujen määrä	50 mikrogramman esitäytettyjen ruiskujen määrä	Korjuny - infuusiokonsentraatti liuosta varten, kokonaistilavuus	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos	Lopullinen antotilavuus
Ensimmäinen infuusio / 10 mikrogrammaa	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Toinen infuusio / 20 mikrogrammaa	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Kolmas infuusio / 50 mikrogrammaa	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Neljäs infuusio / 150 mikrogrammaa	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml



Antotapa

Vatsaonteloon antamiseen liittyviin menettelyihin perehtyneen lääkärin tulee asettaa katetri vatsaonteloon antoa varten ultraääniohjatuksi. Katetria käytetään askiteksen dreneeraukseen sekä laimennetun Korjuni-infusioliuoksen ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen antamiseen. On suositeltavaa, että katetri jätetään paikoilleen vatsaonteloon koko hoitajakson ajaksi. Se voidaan poistaa hoitavan lääkärin harkinnan perusteella viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä.

Ennen jokaista Korjuni-antokertaa askitesnestettä on dreneerattava siihen saakka että spontaani virtaus loppuu tai oireet lievittyvät (ks. kohta 4.4). Sen jälkeen ennen jokaista Korjuni-antokertaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta infusoidaan 500 ml auttamaan vasta-aineen levittäytymistä vatsaonteloon.

Laimennettu Korjuni-infusioliuos annetaan vatsaonteloon vähintään kolme tuntia kestävässä infuusiona jatkuvan infuusion pumppujärjestelmän kautta seuraavasti:

- Infuusiopumppuun yhdistetty perfuusioletkusto on esitäytetty laimennetulla Korjuni-infusioliuoksella.
- Perfuusioletku kytketään Y-liitäntään.
- Samanaikaisesti jokaisen Korjuni-annon kanssa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta infusoidaan 250 ml infuusiiventtiiliin / Y-liitäntään kautta katetrin perfuusiokanavaan.
- Pumpun nopeus säädetään annettavan määrän ja suunnitellun infuusion keston (vähintään 3 tuntia) mukaan.
- Kun laimennettua Korjuni-infusioliuosta sisältänyt 50 ml:n ruisku on tyhjä, se korvataan 50 ml:n ruiskulla, joka sisältää 20 ml injektiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta, jotta perfuusiokanavaan jäänyt liuosmäärä (noin 2 ml) poistuu muuttumattomissa olosuhteissa. Jäljelle jäänyt 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos voidaan hävittää.
- Katetri pidetään suljettuna seuraavaan infuusioon saakka.
- Viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä suoritetaan askitesnesteen dreneeraus siihen asti että spontaani virtaus loppuu. Sen jälkeen katetri voidaan poistaa.

Hävittäminen

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. helmikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Celonic Deutschland GmbH & Co. KG

Czernyring 22

Weststadt, Heidelberg

69115 Baden-Württemberg

Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eurofins PHAST GmbH,

Kardinal-Wendel-Strasse 16

Homburg 66424

Saarland

Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Korjunya markkinoidaan, kaikilla niillä potilailla ja hoitajilla, joiden oletetaan käyttävän katumaksomabia, on käytettävissään potilaskortti, jossa tiedotetaan ja selitetään potilaille sytokiini-oireyhtymän ja systeemisen tulehdusvaste-oireyhtymän (SIRS) riskit. Potilaskorttiin sisältyy myös potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu varoitusviesti siitä, että potilas saa katumaksomabia.

Potilaskortin on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Kuvaus sytokiinioireyhtymän tai systeemisen tulehdusvasteoireyhtymän keskeisistä merkeistä ja oireista.
- Kuvaus siitä, milloin on hakeuduttava kiireellisesti terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon tai ensiapuun, jos potilaalla ilmenee sytokiinioireyhtymän / systeemisen tulehdusvasteoireyhtymän merkkejä ja oireita.
- Lääkemääräyksen antaneen lääkärin yhteystiedot.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Korjuny 10 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mikrogrammaa katumaksomabia 0,1 ml:n liuoksessa, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteissä käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
3 esitäytettyä ruiskua
5 steriiliä kanyyliä

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain vatsaonteloon, laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10 ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1826/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Korjuny 10 mikrogrammaa, steriili konsentraatti
katumaksomabi
Vain vatsaonteloon, laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

0,1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Korjuni 50 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
katumaksomabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää 50 mikrogrammaa katumaksomabia 0,5 ml:n liuoksessa, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteissä käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

4 esitötettyä ruiskua

5 steriiliä kanyyliä

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain vatsaonteloon, laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10 ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1826/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Korjuny 50 mikrogrammaa, steriili konsentraatti
katumaksomabi
Vain vatsaonteloon, laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

0,5 ml

6. MUUTA

**VAROITUSTEKSTI LAIMENNETTUA KORJUNY-INFUUSIOLIUOSTA SISÄLTÄVÄÄN
50 ML:n RUISKUUN KIINNITETTÄVÄÄ, IRROTETTAVAA TARRAA VARTEN**

(Ulkopakkauksen osa)

Laimennettu Korjuny.
Vain vatsaonteloon.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Korjuny 10 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten Korjuny 50 mikrogrammaa, infuusiokonsentraatti, liuosta varten katumaksomabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Korjuny on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Korjunya
3. Miten Korjunya käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Korjunyn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Korjuny on ja mihin sitä käytetään

Korjunyn vaikuttava aine on katumaksomabi. Katumaksomabi on monoklonaalinen vasta-aine. Se on proteiiniyppä, joka sitoutuu syöpäsolujen pinnalla olevaan kohteeseen. Tätä kohdetta kutsutaan epiteelisolun adheesiomolekyyliseksi (EpCAM), ja sitä esiintyy erityyppisten syöpäsolujen pinnalla. Sitä esiintyy myös askitesnesteessä olevissa syöpäsoluissa. Pahanlaatuinen askites tarkoittaa syöpäpotilaan vatsaan kertyvää nestettä, joka sisältää syöpäsoluja.

Katumaksomabi aktivoi immuunijärjestelmän (osa elimistön luonnollista puolustusmekanismia) soluja tuhoamaan syöpäsoluja.

Korjunya käytetään malignin askiteksen hoitoon aikuisilla, kun syövän vakiohoito ei ole enää mahdollista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Korjunya

Älä käytä Korjunya, jos olet

- allerginen katumaksomabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- allerginen rotan ja/tai hiiren proteiineille

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Korjunya tai Korjunyhoidon aikana, jos sinulla on

- sytokiiniioireyhtymäksi kutsutun sairauden merkkejä. Kyseessä on vakava immuunireaktio, jonka oireita ovat esimerkiksi kuume, alhainen verenpaine, vilunväristykset, hengitysvaikeudet, väsymys, päänsärky, tiheä syke ja veren maksaentsyymien pitoisuuden lisääntyminen. Ota huomioon potilaskortissa annetut ohjeet muun muassa siitä, milloin on hakeuduttava lääkärin

hoitoon. Ennen jokaista Korjuny-infuusiota sinulle voidaan antaa lääkkeitä, jotka auttavat lieventämään sytokiinioireyhtymän mahdollisia haittavaikutuksia.

- niin kutsutun systeemisen tulehdusvasteoireyhtymän oireita. Mahdollisia oireita ovat kuume, tihentynyt syke, tihentynyt hengitys ja epänormaali valkosolujen määrä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista, ja noudata potilaskortissa annettuja ohjeita.
- infektio tai sen merkkejä, kuten kuumuuden tunnetta, kuumetta, vilunväristyksiä tai vapinaa, kurkkukipua tai suun haavaumia. Infektio hoidetaan ennen Korjuny-hoidon antamista.
- veren pieni tilavuus ja sen oireet, kuten kylmät kädet ja jalat, pyörrytys, virtsaamisvaikeudet, tihentynyt sydämen syke tai voimattomuus
- veren alhaisen proteiinipitoisuuden oireita, kuten heikotusta, hengenahdistusta tai nesteen kertymistä
- alhainen verenpaine, jonka oireita ovat esimerkiksi huimaus, huono olo tai heikotus
- maksaongelmia, kuten verihyytymä tai tukos porttilaskimossa (verisuoni, joka kuljettaa verta maksaan suolistosta, pernasta, haimasta ja sappirakosta)
- munuaisongelmia

Testit ja tarkastukset

- Ennen kuin sinulle annetaan Korjunya, lääkäri tutkii sinut sellaisten sairauksien varalta, jotka voivat vaikuttaa verenkiertoon. Tutkimukseen kuuluvat veren tilavuuden, veren proteiinipitoisuuksien, verenpaineen, sykkeen ja munuaisten toiminnan testit.
- Sinulle voi ilmaantua infuusioon liittyviä reaktioita Korjuny -infuusion aikana tai sen jälkeen. Nämä voivat joskus olla vaikeita, ja niihin voi kuulua oireita kuten kuume, alhainen verenpaine, vilunväreet, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, lihas- ja nivelkipu, erittäin nopea sydämensyke ja hengenahdistus. Lääkäriin on suositeltavaa tarkkailla tilaasi vähintään 24 tuntia ensimmäisen infuusion jälkeen ja vähintään 6 tuntia jokaisen seuraavan infuusion jälkeen.
- Lääkäri voi myös tehdä tutkimuksia maksan toiminnan tarkistamiseksi Korjuny-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Korjunya ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Korjuny

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Korjuny-hoitoa ei suositella raskauden ja imetyksen aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Korjunyn vaikutukset kehittyvään sikiöön eivät ole tiedossa, eikä vastasyntyneelle tai vauvalle aiheutuvaa riskiä voida sulkea pois.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Korjuny-hoidon aikana.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos tulet raskaaksi tällä lääkkeellä annettavan hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö katumaksomabi rintamaitoon. Rintaruokinnassa oleviin vastasyntyneisiin/imeväisiin voi kohdistua riski. Jos imetät, kysy lääkäriltä neuvoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa tai käytä koneita, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kuten huimausta tai infuusioon liittyviä haittavaikutuksia lääkkeen annon aikana tai sen jälkeen.

Korjuny sisältää polysorbaatti 80:tä ja natriumia

Tämä lääke sisältää 21,6 mikrogrammaa polysorbaatti 80:tä yhdessä esitäytetyssä Korjuny 10 mikrogrammaa -ruiskussa ja 108 mikrogrammaa polysorbaatti 80:tä yhdessä esitäytetyssä Korjuny 50 mikrogrammaa -ruiskussa. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on tiedossa olevia allergioita.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton. Annettu natriummäärä infuusiota kohti on suurempi kuin lääkevalmisteen sisältämä määrä, mikä johtuu konsentraatin laimentamisesta natriumkloridi-injektioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %). Lisäksi ennen Korjunyn antamista annetaan 500 ml natriumkloridi-injektioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), ja yhtä aikaa Korjunyn annon kanssa annetaan 250 ml natriumkloridi-injektioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %).

3. Miten Korjunya käytetään

Korjunya annetaan syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista ja sen aikana sinulle annetaan lääkkeitä Korjunyn aiheuttaman kuumeen, kivun tai tulehduksen vähentämiseksi.

Korjuna annetaan vähintään 3 tunnin ja enintään 6 tunnin pituisena infuusiona vatsaonteloon. Lääke annetaan neljänä infuusiona suurenevinä annoksina: 10, 20, 50 ja 150 mikrogrammaa. Infuusioiden välillä pidetään vähintään kahden kalenteripäivän tauko. Saat infuusion esimerkiksi päivinä 0, 3, 7 ja 10. Lääkäri voi kuitenkin päättää pidentää infuusioiden välistä aikaa haittavaikutusten riskin pienentämiseksi. Hoidon kokonaiskeston ei tulisi ylittää 21 päivää.

Vatsaonteloon asetetaan katetri koko hoidon ajaksi viimeisen infuusion jälkeiseen päivään asti.

Ensimmäisen Korjuna-infuusion jälkeen lääkäri tarkkailee sinua vähintään 24 tunnin ajan infuusioon liittyvien reaktioiden varalta ja vähintään 6 tunnin ajan kunkin seuraavan infuusion jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **vakavista haittavaikutuksista**:

Hyvin yleiset (saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä)

- **infuusioon liittyvät haittavaikutukset**

Korjuna-infuusion aikana ja sen jälkeen potilaille voi aiheutua infuusioon liittyviä haittavaikutuksia. Niitä ovat esimerkiksi kuume, alhainen verenpaine, vilunväristykset, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, lihas- ja nivelkipu. Se voi myös aiheuttaa tiheää sydämen sykettä, hengenahdistusta, iho-oireita ja väsymystä. Nämä oireet ilmenevät pääasiassa 24 tunnin kuluessa infuusion jälkeen, ja ne voivat olla hengenvaarallisia. Nämä haittavaikutukset vaativat välitöntä hoitoa.

Lääkäri voi harkita Korjunyn infuusionopeuden hidastamista tai lisähoitoa vakavien oireiden vähentämiseksi.

Muut haittavaikutukset ja niiden yleisyys:

Hyvin yleiset (saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä)

- tulehdusvasteoireyhtymä nimeltä sytokiinioreyhtymä – ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- vatsakipu
- kuume, vilunväreet, väsymys, kipu
- kohonnut CRP:n pitoisuus veressä (tulehduksen merkkiaine)

Yleiset (voi aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- infektio

- punasolujen määrän väheneminen
- valkosolujen tai spesifisten valkosolujen, neutrofiilien, määrän lisääntyminen
- tiettyjen lymfosyyteiksi kutsuttujen valkosolujen puutos
- systeeminen tulehdusvasteoireyhtymä – ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”
- yliherkkyys
- heikentynyt ruokahalu
- dehydraatio
- veren alhainen natrium-, kalium- tai kalsiumpitoisuus
- kohonnut verensokeripitoisuus
- veren proteiinien, kuten albumiinin, väheneminen
- ahdistus
- huimaus
- kiihtynyt sydämen syke
- alhainen tai korkea verenpaine
- punastuminen, kuumat aallot
- vatsavaivat, ilmavaivat
- närästys
- ylävatsakipu
- osittainen suolitukos
- kohonnut bilirubiinin pitoisuus veressä (veren pigmentin keltainen hajoamisaine)
- sappitiehyen tulehdus
- allerginen ihotulehdus
- ihottuma, ihon punoitus, kutina
- voimakas hikoilu
- selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu
- veri virtsassa, proteiinin liiallinen määrä virtsassa
- heikkous
- rintakipu
- tulehdus
- liiallisesta nesteestä aiheutuva kudosturvotus
- influenssan kaltainen sairaus
- huonovointisuus
- nesteen kertyminen käsivarsiin ja/tai jalkoihin
- koko elimistön tai jonkin elimistön osan riittämätön hapensaanti
- hengitysvaikeudet, nesteen kertyminen rintakehään
- maksaentsyymien, kuten alaniiniaminotransferaasin, aspartaattiaminotransferaasin, alkalisen fosfataasin ja gammaglutamyyliaminyltransferaasin, pitoisuuksien suureneminen
- ruumiinlämmön kohoaminen
- veren urean, prokalsitoniinin, amylaasin, kreatiniinifosfataasin, lihaskudosten hajoamistuote kreatiniinin pitoisuuden kasvu
- veren punasolujen pigmenttimäärän väheneminen
- verihiutaleiden määrän lisääntyminen
- kokonaisproteiinipitoisuuden pieneneminen
- painon lasku

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- sammas
- ihon infektio
- ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus, johon liittyy ihon kyhmyjä pohkeissa
- herpes simplex -infektio, paikallinen infektio, virtsatieinfektio
- keuhkotulehdus
- verihiutaleiden määrän väheneminen, veren hyytymisen heikkeneminen
- valkosolujen, kuten neutrofiilien, puutos
- alhainen verensokeripitoisuus

- alhainen magnesiumpitoisuus veressä
- nesteen kertyminen
- levottomuus, masennus
- epätavalliset tuntemukset, kuten pistely, kihelmöinti ja kutina
- hermovaurion aiheuttamat aistihäiriöt käsissä tai jaloissa
- hermostohäiriö, joka vaikuttaa useisiin hermoihin käsivarsissa ja/tai jaloissa samanaikaisesti
- pyörtyminen, letargia
- hallitsematon vapina, kohtaukset
- makuaistin häiriöt
- sumentunut näkö
- sydämen sykkeen nopeutumisen tunne, epäsäännöllinen syke
- sydämen vajaatoiminta
- keuhkovaltimon tukos
- hengitysvaikeudet, keuhkoputkilihasten krampit
- yskä, hikka
- tulehdussolujen tai kasvainsolujen kulkeutuminen keuhkokudokseen, keuhkojen vajaatoiminta
- kipu kurkussa ja kurkunpäässä
- hengityksen tihtyminen, hengityksen vinkuminen
- epänormaalit kouristukset
- suun kuivuminen
- suoliston toiminnan pysähtyminen
- mahan tyhjenemisen heikentyminen
- alavatsakipu
- vatsan jäykkyys
- nesteen kertyminen vatsaonteloon
- sappinesteen takaisinvirtaus ohutsuolen ensimmäisestä osasta mahaan
- vatsavaivat
- vatsan ja suoliston toiminnan hidastuminen
- vatsaonteloa ja vatsan elimiä peittävän kalvon tulehdus
- yökkäily
- tukos ohutsuolessa
- epämukava tunne vatsassa
- verioksennukset
- suun limakalvon tulehdus
- maksatulehdus, johon liittyy solujen tuhoutumista, lääkkeiden aiheuttama maksatulehdus
- maksan vajaatoiminta
- sappinesteen vähentynyt virtaus
- maksan epänormaali toiminta
- maksaongelmista johtuva ihon tai silmänvalkuaisten kellertyminen
- yöhikoilu
- kämmenen punoitus, nokkosihottuma ja muut ihoreaktiot
- luukipu, kylkikipu
- lihas- ja luustokipu, kipu käsivarsissa ja jaloissa
- kivulias ja vaikea virtsaaminen, virtsanerityksen väheneminen
- virtsassa olevien valkosolujen määrän kasvu
- munuaisten vajaatoiminta, munuaiskipu
- tulehdus antokohdassa
- kipu katetrointikohdassa, nesteen vuotaminen
- kylläisyyden tunne hyvin pienestä määrästä ruokaa
- palelu tai kuumuuden tunne
- injektiokohdan reaktio
- limakalvojen tulehdus
- jano
- katetrointialueen ihon punoitus

- yleinen terveydentilan heikkeneminen
- lantiokipu
- poikkeavat maksan toimintakokeet, kohonneet maksaentsyymiarvot
- transaminaasiarvojen eli maksaentsyymien suureneminen
- veren happisaturaation väheneminen
- konjugoidun bilirubiinin, virtsahapon, fibrinogeenin, laktaattidehydrogenaasin ja lipaasin pitoisuuksien suureneminen veressä
- veren rauta- ja kloridipitoisuuden väheneminen
- ruumiinlämmön lasku
- verisolujen prosentuaalisen osuuden väheneminen veressä
- urobiliini virtsassa
- solut virtsassa, mukaan lukien valkosolut
- pidentynyt aktivoitu tromboplastiiniaika (testi veren hyytymisen tarkistamiseksi)
- INR-arvon kasvu, mikä osoittaa, että veri hyytyy liian hitaasti
- ongelmat lääkkeen annon aikana: kipu, haavan reunojen erkaneminen, anastomoottinen komplikaatio (kuten verenvuoto tai vuoto verisuonten tai onttojen elinten liitoskohdissa)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V** luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Korjunyn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja ruiskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistettu infuusioliuos on käytettävä välittömästi.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Korjunny sisältää

- Vaikuttava aine on katumaksomabi.
Yksi esitäytetty ruisku, Korjunny 10 mikrogrammaa, sisältää 10 mikrogrammaa katumaksomabia 0,1 ml:ssa konsentraattia, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.
Yksi esitäytetty ruisku, Korjunny 50 mikrogrammaa, sisältää 50 mikrogrammaa katumaksomabia 0,5 ml:ssa konsentraattia, mikä vastaa pitoisuutta 0,1 mg/ml.
- Muut ainesosat ovat natriumsitraatti (E331), sitruunahappomonohydraatti (E330), polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteissä käytettävä vesi. Ks. kohta 2, ”Korjunny sisältää polysorbaatti 80:tä ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Korjunny on kirkas ja väritön infuusiokonsentraatti (steriili konsentraatti) esitäytetyissä lasiruiskuissa, joiden kärjissä on korkki.

Pakkauskoot:

- Korjunny 10 mikrogrammaa: 3 esitäytettyä ruiskua ja 5 kanyyliä pahvipakkauksessa, jossa on sininen värikoodi

- Korjuny 50 mikrogrammaa: 4 esitetyä ruiskua ja 5 kanyyliä pahvipakkauksessa, jossa on punainen värikoodi

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Korjunyn laimentamiseen ja antamiseen tarvittavat materiaalit ja välineet

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos
- 50 ml:n polypropyleeniruiskuja
- korkki 50 ml:n polypropyleeniruiskuja varten
- polyetylenistä valmistetut perfuusioletkut, joiden sisähalkaisija on 1 mm ja pituus 150 cm
- polykarbonaatista valmistetut infuusioventtiilit / Y-liitännät
- silikonipäälysteiset polyuretaanikatetrit
- tarkkuusperfuusiopumppu

Laimennus ennen lääkkeen antamista

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Korjuny käyttökuntoon asianmukaista aseptista tekniikkaa noudattaen.

Esitetyt ruiskun ulkopinta ei ole steriili.

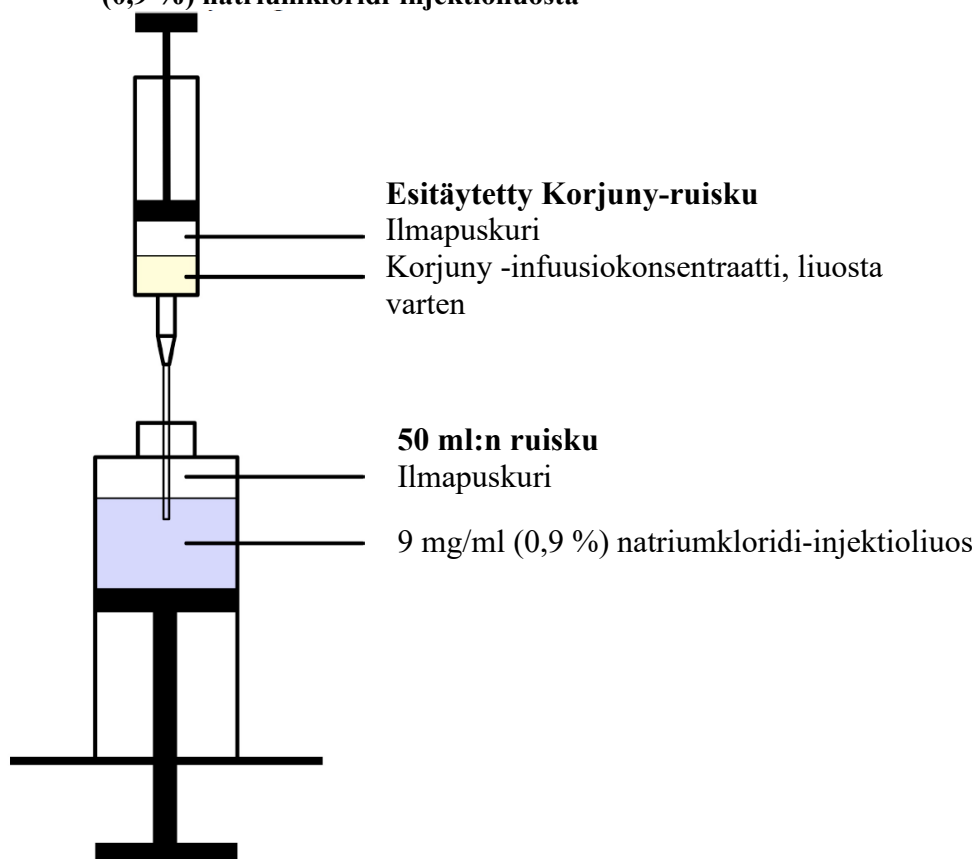
- Taulukossa mainittu määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta otetaan 50 ml:n ruiskulla.
- 50 ml:n ruiskuun jätetään lisäksi vähintään 3 ml:n ilmapuskuri.
- Vaaditun vahvuiset esitetyt Korjuny-ruiskut, jotka on lueteltu taulukossa, tarkastetaan silmämääräisesti mahdollisten vieraiden hiukkasten tai värimuutosten varalta.
- Esitetyt ruiskun kärjessä oleva korkki poistetaan siten, että ruiskun kärki osoittaa ylöspäin. **Älä** väännä tai kierrä korkkia.
- Mukana tullut kanyyli kiinnitetään esitetyyn ruiskuun ja kanyylin suoja poistetaan. Jokaisessa ruiskussa käytetään uutta kanyyliä.
- Kanyyli työnnetään 50 ml:n ruiskun aukon läpi siten, että kanyyli uppoaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuokseen (kuva)
Esitetyt Korjuny-ruiskun sisältöä **ei saa** antaa suoraan potilaalle.
- Esitetyt ruiskun koko sisältö injisoidaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuokseen. Männän vartta **ei saa** vetää takaisin esitetyt ruiskun huuhtelemista varten, jotta vältetään kontaminaatio ja varmistetaan, että oikea määrä ruiskutetaan ulos.

- Taulukon mukaisesti edelliset vaiheet toistetaan, kunnes tarvittava määrä esitäytettyjä ruiskuja on injektoitu 50 ml:n ruiskuun.
- 50 ml:n ruisku suljetaan korkilla ja sitä ravistetaan varovasti niin että liuos sekoittuu.
- Korkin poistamisen jälkeen poistetaan mahdolliset ilmakuplat 50 ml:n ruiskusta.
- Pahvikotelon kannen alla oleva punainen irrotettava tarra, jossa on teksti ”Laimennettu Korjuny. Vain vatsaonteloon.” on liimattava 50 ml:n ruiskuun. Tämä on varotoimenpide, jolla varmistetaan, että Korjuny-valmistetta annetaan vain vatsaonteloon annettavana infuusiona.
- 50 ml:n ruisku asetetaan infuusiopumppuun.

Taulukko Vatsaonteloon annettavaa infuusiota varten tehtävän Korjuny-liuoksen valmistukseen tarvittavien esitäytettyjen ruiskujen lukumäärä ja tilavuus

Infuusio/annos	10 mikrogramman esitäytettyjen ruiskujen määrä	50 mikrogramman esitäytettyjen ruiskujen määrä	Korjuny - infuusiokonsentraatti liuosta varten, kokonaistilavuus	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos	Lopullinen antotilavuus
Ensimmäinen infuusio / 10 mikrogrammaa	1	---	0,1 ml	10 ml	10,1 ml
Toinen infuusio / 20 mikrogrammaa	2	---	0,2 ml	20 ml	20,2 ml
Kolmas infuusio / 50 mikrogrammaa	---	1	0,5 ml	49,5 ml	50 ml
Neljäs infuusio / 150 mikrogrammaa	---	3	1,5 ml	48,5 ml	50 ml

Kuva Korjunyn siirto esitäytetystä ruiskusta 50 ml:n ruiskuun, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta



Käyttöön valmistettu infuusioliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 48 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja 24 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmistetta yleensä saa säilyttää kauempaa kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

Antotapa

Vatsaonteloon antamiseen liittyviin menettelyihin perehtyneen lääkärin tulee asettaa katetri vatsaonteloon antoa varten ultraääniohjatuksi. Katetria käytetään askiteksen dreneeraukseen sekä laimennetun Korjuna-infuusioliuoksen ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksen antamiseen. On suositeltavaa, että katetri jätetään paikoilleen vatsaonteloon koko hoitajakson ajaksi. Se voidaan poistaa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä.

Ennen jokaista Korjuna-antokertaa askitesnestettä on dreneerattava siihen saakka että spontaani virtaus loppuu tai oireet lievittyvät (ks. kohta 4.4) Sen jälkeen ennen jokaista Korjuna-antokertaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta infusoidaan 500 ml auttamaan vasta-aineen levittäytymistä vatsaonteloon.

Laimennettu Korjuna-infuusioliuos annetaan vatsaonteloon vähintään kolme tuntia kestävässä infuusiona jatkuvan infuusion pumppujärjestelmän kautta seuraavasti:

- Infuusiopumppuun yhdistetty perfuusiioletkusto on esitäytetty laimennetulla Korjuna-infuusioliuoksella.
- Perfuusiioletku kytketään Y-liitäntään.
- Samanaikaisesti jokaisen Korjuna-annon kanssa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta infusoidaan 250 ml infuusiointiiliin / Y-liitäntään kautta katetrin perfuusiokanavaan.
- Pumpun nopeus määräytyy annettavan määrän ja suunnitellun infuusion keston mukaan, joka on vähintään 3 tuntia.
- Kun laimennettua Korjuna-infuusioliuosta sisältänyt 50 ml:n ruisku on tyhjä, se korvataan

50 ml:n ruiskulla, joka sisältää 20 ml injeksiota varten tarkoitettua 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta, jotta perfuusiokanavaan jäänyt liuosmäärä (noin 2 ml) poistuu muuttumattomissa olosuhteissa. Jäljelle jäänyt 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos voidaan hävittää.

- Katetri pidetään suljettuna seuraavaan infuusioon saakka.
- Viimeisen infuusion jälkeisenä päivänä suoritetaan askitesnesteen dreneeraus siihen asti että spontaani virtaus loppuu. Sen jälkeen katetri voidaan poistaa.

Hävittäminen

Ei erityisvaatimuksia.