

Ravimil on müügiluba lõppenud

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Unituxin 3,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml kontsentrati sisaldab 3,5 mg dinutuksimabi.

Üks viaal sisaldab 17,5 mg dinutuksimabi 5 ml lahuses.

Dinutuksimab on kimäärne inimese/hiire monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud hiire müeloomirakuliinis (Sp2/0) rekombinantseDNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 5 ml viaal sisaldab 17,2 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon (steriilne kontsentratsioon).

Läbipaistev värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Unituxin on näidustatud kõrgriski neuroblastoomi raviks 12-kuustel kuni 17-aastastel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kellele on seejärel tehtud müeloablatiivne ravi ja autoloogsete tüvirakkude siirdamine (ASCT, *autologous stem cell transplantation*). Seda manustatakse koos granulootsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriva faktori (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), interleukiin-2 (IL-2) ja isotretinoiiniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Unituxini tohib kasutada ainult haiglas ja seda tohib manustada onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalvel. Ravimit tohib manustada tervishoiutöötaja, kes on ettevalmistunud raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia, raviks ja keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused.

Annustamine

Unituxini manustatakse intravenoosse infusioonina viis ravikuuri ööpäevases annuses 17,5 mg/m². Ravimit manustatakse 1., 3. ja 5. ravikuuri (iga ravikuur kestab ligikaudu 24 päeva) 4. kuni 7. päeval ning 2. ja 4. ravikuuri (iga ravikuur kestab ligikaudu 28 päeva) 8. kuni 11. päeval.

Raviskeem sisaldab dinutuksimabi, GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiini, mida manustatakse kuue järjestikuse ravikuurina. Täielik annustamiskeem on näidatud tabelis 1 ja tabelis 2.

Tabel 1. Unituxini, GM-CSF-i ja isotretinoiini 1., 3. ja 5. ravikuuri annustamiskeem

Päev	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15...24
GM-CSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimab ²				X	X	X	X								
Isotretinoiin ³											X	X	X	X	X

¹ Granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/ööpäevas manustatuna kas subkutaanse süstena (tungivalt soovitatav) või 2-tunnise intravenoosse infusioonina.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/ööpäevas manustatuna 10...20-tunnise intravenoosse infusioonina.

³ Isotretinoiin: üle 12 kg kehakaaluga patsiendid: 80 mg/m² manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 160 mg/m²/ööpäevas; kuni 12 kg kehakaaluga patsiendid: 2,67 mg/kg manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 5,33 mg/kg/ööpäevas (ümardage annus lähima 10 milligrammini).

Tabel 2. Unituxini ja IL-2 2. ja 4. ravikuuri ning isotretinoiini 2., 4. ja 6. ravikuuri annustamiskeem

Päev	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12...14	15...28
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuksimab ²								X	X	X	X		
Isotretinoiin ³													X

¹ Interleukiin-2 (IL-2): manustamine 96 tunni jooksul intravenoosse püsiinfusioonina 1. kuni 4. päeval annuses

3 MIU/m²/ööpäevas ja 8. kuni 11. päeval annuses 4,5 MIU/m²/ööpäevas.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/ööpäevas manustatuna 10...20-tunnise intravenoosse infusioonina.

³ Isotretinoiin: üle 12 kg kehakaaluga patsiendid: 80 mg/m² manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 160 mg/m²/ööpäevas; kuni 12 kg kehakaaluga patsiendid: 2,67 mg/kg manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 5,33 mg/kg/ööpäevas (ümardage annus lähima 10 milligrammini).

Enne iga ravikuuri algust vaadake üle tabelis 3 esitatud hindamist vajavate kriteeriumite loetelu.

Tabel 3. Enne iga Unituxini ravikuuri algust hindamist vajavad kliinilised kriteeriumid.

Kesknärvisüsteemi toksilisus
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni kesknärvisüsteemi toksilisus on taandunud 1. astmeni või lahenenud ja/või krampid on raviga hästi kontrollitud.
Maksafunktsiooni häire
<ul style="list-style-type: none"> Esimese ravikuuri algust lükake edasi seni, kunialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus on väiksem kui 5 korda üle normi ülempiiri. 2. kuni 6. ravikuuri algust lükake edasi seni, kuni ALATI aktiivsus on väiksem kui 10 korda üle normi ülempiiri.
Trombotsütopeenia
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni trombotsüütide arv on vähemalt 20 000/µl. Kui patsiendil on kesknärvisüsteemi metastaasid, lükake ravikuuri algust edasi ja tehke trombotsüütide ülekannet, et trombotsüütide arv püsiks vähemalt 50 000/µl.
Respiratoorse funktsiooni häire
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni puhkeoleku düspnoe on taandunud ja/või perifeersete kudede hapnikuga küllastatus on ruumiõhu hingamisel vähemalt 94%.
Neerufunktsiooni häire
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algus edasi seni, kuni kreatiini kliirens või glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR, <i>glomerular filtration rate</i>) on vähemalt 70 ml/min/1,73 m².
Süsteemne infektsioon või sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algus edasi seni, kuni süsteemse infektsiooni või sepsise paranemiseni.
Leukopeenia
<ul style="list-style-type: none"> Esimese ravikuuri algust lükake edasi seni, kuni fagotsüütide absoluutarv (APC, <i>absolute phagocyte count</i>) on vähemalt 1000/µl.

Lisaks ülalnimetatud kriteeriumitele peab patsiendi südame-veresoonkonna funktsiooni hindamisel lähtuma kliinilisest otsusest.

Annuse muutmise

Tabelis 4 on esitatud annuse muutmise suunised dinutuksimabi, GM-CSF-i ja IL-2 kohta.

Kui patsiendid vastavad nende ravimitega ravi katkestamise kriteeriumitele, võib lähtuvalt kliinilisest näidustusest jätkata ravi isotretinoiiniga.

Tabel 4. Annuse muutmise suunised raviga seotud kõrvaltoimetega toimetulekuks dinutuksimabi manustamise ajal koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga.

Allergilised reaktsioonid	
<i>1. või 2. aste</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Vähendage infusioonikiirus kuni kiiruseni 0,875 mg/m²/h. Manustage toetavat ravi (vt lõik 4.4).
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake infusiooni algkiirusega. Kui patsient seda ei talu, vähendage infusioonikiirus kuni kiiruseni 0,875 mg/m²/h.
<i>3. või 4. aste</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage kohe dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 intravenoosne manustamine. Manustage toetavat ravi (vt lõik 4.4).
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Kui tunnused ja sümptomid lahenevad ülaltoodud abinõudega kiiresti, võib dinutuksimabi infusiooni jätkata kiirusega 0,875 mg/m²/h. Ärge jätkake GM-CSF-i ega IL-2 manustamist enne järgmist päeva. GM-CSF-i ravikuuri puhul manustage GM-CSF-i järgmisel päeval 50% algannusest ja talutavuse korral võib GM-CSF-i selle kuuri jooksul pärast dinutuksimabi manustamise lõppu manustada täisannuses. IL-2 ravikuuri puhul manustage IL-2 järgmisel päeval 50% algannusest ja jätkake nii kogu ülejäänud ravikuuri jooksul. Kui sümptomid tekivad GM-CSF-i või IL-2 taasalustamisel uuesti, siis katkestage GM-CSF-i või IL-2 ja dinutuksimabi manustamine. Kui sümptomid lahenevad järgmisel päeval, jätkake dinutuksimabi, kuid mitte GM-CSF-i ega IL-2, manustamist talutava manustamiskiirusega.
Kordumine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine selleks päevaks. Kui sümptomid samal päeval taanduvad, jätkake ravi järgmisel päeval intensiivraviosakonnas ning kasutage premedikatsiooni (vt lõik 4.4).
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kasutage järgmistel ravikuuridel dinutuksimabi talutavat infusioonikiirust koos GM-CSF-i või IL-2-ga.
Anafülaksia	
<i>3. või 4. aste</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.
Kapillaarlekke sündroom	
<i>3. aste (raske)</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 intravenoosne manustamine. Manustage toetavat ravi (vt lõik 4.4).
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake dinutuksimabi infusiooni kiirusega 0,875 mg/m²/h. Jätkake järgmisel päeval GM-CSF-i või IL-2 manustamist poole väiksema annusega kuni selle kuuri dinutuksimabi viimase annuseni.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kui patsient talus GM-CSF-i või IL-2 poole väiksemat annust, alustage selle annusega ja dinutuksimabi manustamiskiirusega 0,875 mg/m²/h. Talutavuse korral suurendage GM-CSF-i või IL-2 annus järgmisel päeval täisannuseni. Kui patsient ei talu GM-CSF-i poole väiksemat annust, manustage GM-

	<p>CSF-i ülejäänud ravikuuride jooksul ainult dinutuksimabi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kui patsient ei talu IL-2 poole väiksemat annust, kasutage IL-2 ülejäänud ravikuuride jooksul selle asemel GM-CSF-i.
4. aste (eluohtlik)	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine selleks ravikuuriks. Manustage toetavat ravi (vt lõik 4.4).
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kui kapillaarlekke sündroom tekkis IL-2 kuuri ajal, kasutage IL-2 ülejäänud ravikuuride ajal selle asemel GM-CSF-i. Kui kapillaarlekke sündroom tekkis GM-CSF-i ravikuuri ajal, manustage GM-CSF-i järgmiste kuuride ajal ainult dinutuksimabi.
Hüponatreemia	
<i>4. aste (eluohtlik) - < 120 mmol/L hoolimata adekvaatses vedeliku manustamisest</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.
Hüpotensioon	
<i>Sümptomaatiline vererõhu langus ja/või süstoolne vererõhk alla 70 mmHg või vererõhu langus rohkem kui 15% algväärtusest.</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 intravenoosne manustamine. Manustage toetavat ravi (vt lõik 4.4).
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake dinutuksimabi infusiooni kiirusega 0,875 mg/m²/h. Kui vererõhk püsib stabiilne vähemalt 2 tundi, jätkake GM-CSF-i või IL-2 manustamist. Kui vererõhk püsib stabiilne vähemalt 2 tundi pärast GM-CSF-i või IL-2 manustamise jätkamist, suurendage dinutuksimabi infusioonikiirus kiiruseni 1,75 mg/m²/h.
Kordumine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine. Kui vererõhk on stabiilne, jätkake dinutuksimabi manustamist kiirusega 0,875 mg/m²/h.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Kui vererõhk püsib stabiilne, siis jätkake GM-CSF-i või IL-2 manustamist järgmisel päeval poole väiksemas annuses. Dinutuksimabiga koos manustamisel alustage GM-CSF-i või IL-2 manustamist poole väiksemas annuses. Kui patsient seda talub, siis suurendage ülejäänud ravikuuriks annus täisannuseni. Kui patsient ei talu GM-CSF-i poole väiksemat annust, manustage ülejäänud ravikuuri jooksul ainult dinutuksimabi. Kui patsient ei talu IL-2 poole väiksemat annust, manustage ülejäänud ravikuuri jooksul ainult dinutuksimabi.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Alustage GM-CSF-i või IL-2 manustamist 50% algannusest; talutavuse korral suurendage järgmisel päeval täisannuseni. Kui patsient ei talu GM-CSF-i poole väiksemat annust, manustage GM-CSF-i ülejäänud ravikuuride jooksul ainult dinutuksimabi. Kui patsient ei talu IL-2 poole väiksemat annust, kasutage IL-2 ülejäänud ravikuuride jooksul selle asemel GM-CSF-i.
Silma neuroloogilised häired	
<i>Pupilli laienemine millega kaasneb aeglane valgusrefleks</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Manustage dinutuksimabi kiirusega 0,875 mg/m²/h ja jätkake GM-CSF-i või IL-2 manustamist.
Kordumine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi, GM-CSF-i ja IL-2 manustamine ülejäänud ravikuurideks.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kui normist kõrvalekalle püsib stabiilsena või paraneb enne uut ravikuuri, manustage dinutuksimabi kiirusega 0,875 mg/m²/h ja täisannus GM-CSF-i või IL-2.

	<ul style="list-style-type: none"> Kui patsient talub neid ravimeid ilma sümptomite süvenemiseta, manustage järgnevate ravikuuride ajal dinutuksimabi kiirusega 1,75 mg/m²/h. Kui sümptomid tekivad uuesti, siis katkestage dinutuksimabi, GM-CSF-i ja IL-2 manustamine ülejäänud ravikuurideks.
Seerumtõbi	
4. aste (eluohtlik)	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.
Süsteemne infektsioon või sepsis	
3. või 4. aste	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine järelejäänud ravikuuriks.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake järgnevate dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 ravikuuridega nagu planeeritud.
Valu	
4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine.
Perifeerne neuropaatia	
2. astme perifeerne motoorne neuropaatia	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.
3. aste (sensoorse tundlikkuse muutus kauem kui 2 nädala jooksul, objektiivne motoorne nõrkus) või 4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine.
Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.

Lapsed

Unituxini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 kuu ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Unituxini ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina.

Seda manustatakse 10-tunnise intravenoosse infusioonina. Infusiooni alustatakse kiirusega 0,875 mg/m²/h 30 minuti jooksul, misjärel manustamist kiirendatakse kiiruseni 1,75 mg/m²/h infusiooni ülejäänud ajaks (kui patsient seda talub). Infusiooni kestust võib pikendada kuni 20 tunnini, et aidata vähendada infusiooniaegseid reaktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.8), mis ei reageeri piisavalt hästi teistele toetavatele ravimeetoditele. Infusioon tuleb lõpetada 20 tunni pärast ka siis, kui selle aja jooksul ei ole võimalik manustada täisannust.

Enne iga infusiooni algust tuleb kaaluda premedikatsiooni manustamist (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus (4. aste) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Allergilised reaktsioonid

Ligikaudu 20 minutit enne iga dinutuksimabi infusiooni peab premedikatsioonina manustama antihistamiini (nt hüdroküsiini või difenhüdramiini) intravenoosse süstena. Antihistamiini manustamist soovitatakse Unituxini infusiooni ajal vastavalt vajadusele korrata iga 4...6 tunni järel. Patsiente tuleb jälgida infusioonireaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes 4 tunni jooksul pärast Unituxini infusiooni lõppemist.

Eluhtlike allergiliste reaktsioonide raviks peavad dinutuksimabi manustamise ajal patsiendi voodi kõrval kohe kättesaadavad olema epinefriin (adrenaliin) ja intravenoosselt manustatav hüdrokortisoon. Soovitavalt hõlmab selliste reaktsioonide ravi intravenoosse boolusena manustatavat hüdrokortisooni ja intravenoosse boolusena manustatavat epinefriini, mida vajadusel manustatakse iga 3...5 minuti järel lähtuvalt kliinilisest reageerimisest.

Olenevalt allergilise reaktsiooni raskusastmest tuleb infusioonikiirust vähendada või ravi katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroomi teke on tõenäolisem, kui dinutuksimabi manustatakse koos IL-2-ga. Vastavalt vajadusele soovitatakse iga 6...12 tunni järel manustada suukaudset metolasooni või intravenoosset furosemiidi. Vajadusel tuleb lähtuvalt kliinilisest reageerimisest kasutada lisahapniku manustamist, respiratoorset toetust ja albumiini asendusravi.

Iseloomulikud sümptomid ja nähud on muuhulgas hüpotensioon, üldine turse, astsiit, düspnoe, kopsuturse ja hüpoalbumineemia ja hemokontsentratsiooniga seotud äge neerupuudulikkus.

Valu

Tugev valu (3. või 4. aste) esineb sagedamini dinutuksimabi esimese 4-päevase kuuri jooksul ning järgnevate ravikuuride korral valu sageli väheneb.

Tugeva valu puhul tuleb Unituxini infusioonikiirus vähendada kiirusele 0,875 mg/m²/h. Kui valu ei õnnestu vaatamata infusioonikiiruse vähendamisele ja maksimaalsete toetavate abinõude rakendamisele küllaldaselt ohjata, tuleb Unituxini manustamine katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

20 minutit enne iga dinutuksimabi infusiooni tuleb suu kaudu manustada paratsetamooli, mille manustamist võib vajadusel korrata iga 4...6 tunni järel. IL-2 samaaegsel manustamisel soovitatakse paratsetamooli manustada regulaarselt iga 4...6 tunni järel. Püsiva valu korral võib paratsetamooli annuste vahepeal suu kaudu iga 6 tunni järel manustada ibuprofeeni. Ibuprofeeni ei tohi manustada, kui esinevad trombotsütopeenia, veritsuse või neerufunktsiooni häirete tunnused.

Enne iga dinutuksimabi infusiooni soovitatakse intravenoosse infusioonina manustada opioidi nagu morfiinsulfaat ning jätkata selle intravenoosset manustamist infusiooni ajal ja 2 tunni jooksul pärast ravi lõppu. Dinutuksimabi infusiooni ajal soovitatakse vajadusel valu raviks kasutada opioidi täiendavaid intravenoosseid boolusdoose kuni üks kord 2 tunni kohta. Kui patsient morfiini ei talu, võib kasutada fentanüüli või hüdromorfooni.

30 minuti jooksul enne iga dinutuksimabi infusiooni võib intravenoosse infusioonina manustada lidokaiini (2 mg/kg kohta 50 milliliitris 0,9% naatriumkloriidi lahuses), mille manustamist intravenoosse infusioonina võib jätkata kuni 2 tunni jooksul pärast ravi lõppu kiirusel 1 mg/kg/h. Lidokaiini infusioon tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pearinglus, suuümbruse tuimus või tinnitus.

Morfiini premedikatsiooni manustamise alguses võib manustada gabapentiini suukaudses annuses 10 mg/kg/ööpäevas. Vajadusel võib annust valu raviks järkjärgult suurendada (kuni maksimaalse annuseni 60 mg/kg/ööpäevas või 3600 mg/ööpäevas).

Hüpotensioon

Vahetult enne dinutuksimabi infusiooni peab ühe tunni jooksul manustama intravenoosset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (10 ml/kg). Hüpotensiooni tekkel võib seda korrata või vastavalt kliinilisele näidustusele manustada intravenooselt albumiini või erütrotsüütide suspensiooni. Vajadusel soovitatakse küllaldase perfusioonirõhu taastamiseks kasutada ka vasopressoorset ravi.

Silma neuroloogilised häired

Eriti korduvate ravikuuride korral võib tekkida silma häireid (vt lõik 4.8). Need muutused lahenevad tavaliselt aja jooksul ise. Enne ravi alustamist peab teostama patsiendi silmade kontrolli ning patsiente peab jälgima nägemise muutuste suhtes.

Maksafunktsiooni häire

Dinutuksimabi immunoteraapia ajal soovitatakse regulaarselt jälgida maksafunktsiooni.

Süsteemsed infektsioonid

Patsientidele on tüüpiliselt paigaldatud *in situ* tsentraalveeni kateeter ning patsiendid on eelnenu ASCT tagajärjel kõnealuse ravi ajal tõenäoliselt immunokomprimeeritud, mistõttu esineb patsientidel süsteemse infektsiooni tekke risk. Enne ravi alustamist ei tohi patsientidel olla süsteemse infektsiooni tunnuseid ja mis tahes identifitseeritud infektsioon peab olema ohjatud.

Laboratoorsete analüüside kõrvalekalded

Unituxini saanud patsientidel on esinenud kõrvalekaldeid elektrolüütide sisalduses (vt lõik 4.8). Unituxin-ravi ajal tuleb elektrolüüte jälgida iga päev

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom

Esinenud on dokumenteeritud infektsiooni puudumisel hemolüütilis-ureemilist sündroomi, mille tulemuseks on neerupuudulikkus, kõrvalekalded elektrolüütide sisalduses, aneemia ja hüpertensioon. Rakendada tuleb toetavaid abinõusid, sealhulgas vedelikutasakaalu, elektrolüütide sisalduse kõrvalekallete, hüpertensiooni ja aneemia kontroll.

Naatriumi tarbimine

Selle ravimi üks annus sisaldab vähem kui 1 mmol-i naatriumi (23 mg). See tähendab, et ravimpreparaat on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Koostoimete riski samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatidega ei saa välistada.

Kortikosteroidid

Süsteemseid kortikosteroide sisaldavaid ravimpreparaate ei soovitata kasutada, sest need võivad mõjutada immuunsüsteemi aktivatsiooni, mis on vajalik dinutuksimabi terapeutilise toime saavutamiseks.

Intravenoosne immunoglobuliin

Pärast ASCT-d ei ole intravenoosse immunoglobuliini kasutamine soovitatav. Kui see on siiski vajalik, tohib seda kasutada esimese 100 päeva jooksul pärast ASCT-d, sest immunoglobuliinid võivad mõjutada dinutuksimabist sõltuvat rakulist tsütotoksilisust. Immunoglobuliine ei tohi manustada kaks nädalat enne ja üks nädala pärast Unituxini iga ravikuuri lõppu.

Farmakokineetilised koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Farmakodünaamilised koostoimed

Raskete allergiliste reaktsioonide teke on tõenäolisem, kui dinutuksimabi manustatakse koos IL-2-ga. Mõlema ravimi koos kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dinutuksimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seega ei ole seda ravimpreparaati soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid

vahendeid. Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada rasestumisvastaseid vahendeid 6 kuu jooksul pärast Unituxini ravi katkestamist.

Imetamine

Inimese IgG eritumine rinnapiima on teada. Andmed dinuksamabi eritumisest rinnapiima on puudulikud. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Unituxini ravi ajal. Soovitav aeg ravi katkestamise ja rinnaga toitmise alustamise vahel on 6 kuud.

Fertiilsus

Dinuksamabi toime inimeste fertiilsusele ei ole teada. Loomkatseid fertiilsuse kohta ei ole tehtud; isastel ja emastel rottidel ei täheldatud reproduktiivsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Unituxinil on tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrgriski neuroblastoomiga patsientidel dinuksamabiga tehtud neljas kliinilises uuringus (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A ja DIV-NB-201) (N = 984) teatatud kõrvaltoimed on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 5. Kõrvaltoimetena on määratletud need kõrvaltoimed, mida ANBL0032 kontrollrühmaga randomiseeritud keskses uuringus esines dinuksamabi, GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga ravitud rühmas suurema sagedusega kui isotretinoiiniga ravitud kontrollrühmas, ning millel on usutav seos dinuksamabiraviga. Algselt teatatud kõrvaltoimed on kodeeritud eelistatud terminite järgi (kasutades MedDRA sõnastikku (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)).

Tabelis 5 on kokkuvõtlikult esitatud kõrvaltoimed, millest teatati, kui dinuksamabi manustati kombinatsioonis GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga. Kuna seda ravimpreparaati kasutatakse koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga, on iga kõrvaltoime puhul keerukas selle tekke põhjuslik seostamine konkreetse ravimpreparaadiga.

Neuroblastoomi uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (rohkem kui 30% patsientidest) olid hüpotensioon (67%), valu (66%), ülitundlikkus (56%), palavik (53%), urtikaaria (49%), kapillaarlekke sündroom (45%), aneemia (45%), hüpokaleemia (42%), trombotsüütide arvu vähenemine (40%), hüponatreemia (37%), alanüüni aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (35%), lümfotsüütide arvu vähenemine (34%) ja neutrofiilide arvu vähenemine (31%). Teatati ka allergilisele reaktsioonile iseloomulikest täiendavatest kõrvaltoimetest, sealhulgas anafülaktilisest reaktsioonist (18%) ja bronhospasmist (4%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Dinuksamabi koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga saanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 5. Need kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrgriski neuroblastoomiga patsientidel tehtud uuringutes dinuksamabi ja GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiini kombinatsiooni saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		meditsiinivahenditega seotud infektsioon,	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
		infektsioonidele vastuvõtlikkuse suurenemine, baktereemia, enterokoliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	febriilne neutropeenia	atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom
Immuunsüsteemi häired	anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus	tsütokiinide vabanemise sündroom	seerumtõbi
Endokriinsüsteemi häired			hüpertüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpofosfateemia, hüpoalbumineemia, hüperglükeemia, isu vähenemine	hüpomagneseemia, atsidoos, hüpoglükeemia	
Närvisüsteemi häired		neuralgia, perifeerne neuropaatia, peavalu	posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom
Silma kahjustused		hägune nägemine, fotofoobia, müdriaas	pupillidiferents
Südame häired	(siinussõlme, kodade, ventrikulaarne) tahhükardia		kodade virvendusarütmia, vatsakeste arütmia
Vaskulaarsed häired	kapillaarlekke sündroom, hüpotensioon, hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hüpoksia, köha, düspnoe	bronhospasm, kopsuturse	striidor, kõriturse
Seedetrakti häired	diarröa, oksendamise, iiveldus	kõhukinnisus, seedetrakti alaosa verejooks	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	urtikaaria, kihelus	makulopapuloosne lööve	
Neerude ja kuseteede häired		uriiniretentsioon, proteinuuria, hematuuria	neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik, valu ¹ , näo turse	perifeersed tursed, külmavärinad, väsimus, ärrituvus, süstekoha reaktsioon	
Uuringud	trombotsüütide arvu vähenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, kehakaalu tõus	positiivne verekülv

¹ Hõlmab selliseid eelistatavaid termineid nagu kõhuvalu, ülakõhuvalu, artralgia, seljavalu, põievalu, luuvalu, rindkerevalu, näovalu, igemevalu, lihase-skeletisüsteemist lähtunud rindkerevalu, müalgia, kaelavalu, neuralgia, suu- ja

neeluruumi valu, valu, valu jäsemetes ja proktalgia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimpreparaadi annuse vähendamise või manustamise katkestamise nõuandeid vt lõik 4.2. Spetsiifiliste kõrvaltoimete korral rakendatavaid toiminguid vt lõik 4.4.

Allergilised reaktsioonid

Raskete infusioonireaktsioonide hulka, mille puhul on vajalik erakorraline sekkumine, sealhulgas vererõhu toetus, bronhodilateeriv ravi, kortikosteroidid, infusioonikiiruse vähendamine, infusiooni katkestamine või Unituxini kasutamise püsiv lõpetamine, kuulusid näo ja ülemiste hingamisteede turse, düspnoe, bronhospasm, striidor, urtikaaria ja hüpotensioon. Infusioonireaktsioonid tekkisid tavaliselt Unituxini infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Tõsiseid anafülaktilisi/allergilisi reaktsioone esines 14% patsientidest. Kattuvate tunnuste ja sümptomite tõttu ei olnud mõnel juhul võimalik eristada infusioonireaktsioone ja ülitundlikkusreaktsiooni / allergilisi reaktsioone.

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroom oli väga sage kõrvaltoime (45% patsientidest), mis esines sagedamini, kui Unituxini manustati koos IL-2-ga; sündroom oli raske (> 3. aste) 14% patsientidest.

Valu

Valu esines tüüpiliselt Unituxini infusiooni ajal ja kõige sagedamini teatati kõhuvalust, üldisest valust, jäsemete valust, seljavalust, neuralgiast, lihase-skeletisüsteemist lähtunud rindkerevalust ja artralgiast; 41% patsientidest tundis tugevat valu. Enne iga Unituxini annust tuleb manustada valuvaigisteid, sealhulgas intravenoosseid opioide, ning jätkata seda kuni kahe tunni jooksul pärast Unituxini infusiooni lõppu. Perifeerset sensoorset neuropaatiat esines 3% patsientidest ja perifeerset motoorset neuropaatiat 2% patsientidest; vähem kui 1% patsientidest esines ägedat perifeerset neuropaatiat.

Laboratoorsete analüüside kõrvalekalded

Vähemalt 25% Unituxini saanud patsientidest esinenud elektrolüütide sisalduse kõrvalekallete hulka kuulusid hüponatreemia ja hüpokaleemia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dinutuksimabi üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Kliinilistes uuringutes manustati kavandatult dinutuksimabi annuseid kuni 120 mg/m² (60 mg/m²/ööpäevas) ning kõrvaltoimete profiil oli sarnane lõigus 4.8 kirjeldatule. Üleannustamise korral peab patsienti tähelepanelikult jälgima kõrvaltoimete tunnuste või sümptomite suhtes ning rakendama sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC16

Toimemehhanism

Dinutuksimab on monoklonaalne kimäärne antikeha, mis koosneb hiire varieeruvate raskete ja kerge ahelate regioonidest ja inimese IgG1 raske ahela ja kerge kappa-ahela konstantsetest regioonidest. Dinutuksimab reageerib spetsiifiliselt gangliosiidiga GD2, mis on tugevalt ekspresseeritud neuroblastoomirakkude pinnal ja minimaalselt ekspresseeritud inimese normaalsete neuronite, perifeersetel valukiudude ja naha melanotsüütide pinnal.

Farmakodünaamilised toimed

Tõestatud on dinutuksimabi seondumine neuroblastoomi rakuliinidega, mis teadaolevalt ekspresseerivad *in vitro* GD2. Peale selle on näidatud, et dinutuksimab indutseerib *in vitro* nii antikehasõltuvat rakkude vahendatud tsütotoksilisust (ADCC, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) kui ka komplemendi vahendatud tsütotoksilisust. Inimese efektorrakkude, sealhulgas perifeerse vere mononukleaarsed rakud (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) ja normaalselt inimdoonorilt pärit granulotsüüdid, juuresolekul on spetsiifiliselt leitud, et dinutuksimab vahendab mitme neuroblastoomi rakuliini lüüsimist annussõltuval viisil. Dinutuksimabist sõltuva neuroblastoomirakkude tsütotoksilisuse seisukohalt leiti, et granulotsüüdid on tõhusamad kui PBMC-d ning GM-CSF-i lisamisel saavutati tõhusam rakkude lüüsimine. Peale selle näitavad *in vivo* uuringud, et kas dinutuksimab üksi või kombinatsioonis IL-2-ga suudab osaliselt inhibeerida kasvaja kasvu hiirtel. ADCC tõhustumine GM-CSF-i ja IL-2 juuresolekul on põhjenduseks nende tsütokiinide ja dinutuksimabi kombineerimiseks kliinilistes uuringutes.

Prekliinilised uuringud näitavad, et dinutuksimabi indutseeritud neurotoksilisuse aluseks on tõenäoliselt mehhaanilise allodüünia tekitamine, mis võib olla tingitud dinutuksimabi reageerimisest perifeersetel närvikiudude ja/või müeliini pinnal oleva GD2 antigeeniga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ANBL0032 oli kontrollrühmaga randomiseeritud uuring, milles hinnati dinutuksimabi toimeid manustamisel koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga võrreldes ainult isotretinoiini manustamisega kõrgriski neuroblastoomiga isikutel. Kõrgriski neuroblastoomi diagnoosimisel võeti aluseks patsiendi vanus (üle 12 kuu) ja kasvaja staadium diagnoosimise hetkel ja/või bioloogiliste riskitegurite nagu MYCN olemasolu võimendumine.

Patsiendid olid vanuses 11 kuud kuni 15 aastat ning neil oli induktsioonkeemiaraviga saavutatud vähemalt osaline ravivastus, misjärel oli neile tehtud ASCT ja nad olid saanud kiiritusravi. Pärast ASCT-d randomiseeriti 226 isikut juhuslikult 1:1 suhtes kas standardravi rühma (kuus ravikuuri isotretinoiiniga) või dinutuksimabi immunoteraapia rühma (viis ravikuuri dinutuksimabiga vaheldumisi koos GM-CSF-i ja IL-2-ga, kombineerituna kuue ravikuuri jooksul samaaegselt isotretinoiiniga). Dinutuksimabi manustati 1. kuni 5. ravikuuri neljal järjestikusel päeval (4. kuni 7. päeval) annuses, mis vastab annusele 17,5 mg/m²/ööpäevas. 1., 3. ja 5. ravikuuri ajal manustati 14 päeva jooksul GM-CSF-i annuses 250 µg/m²/ööpäevas. 2. ja 4. ravikuuri 1. nädalal manustati koos dinutuksimabiga püsiva intravenoosse infusioonina IL-2 nelja päeva jooksul annuses 3,0 MIU/m²/ööpäevas ja 2. ja 4. ravikuuri 2. nädalal annuses 4,5 MIU/m²/ööpäevas. Kõigi kuue ravikuuri viimase kahe nädala jooksul manustati nii kontrollrühmale kui ka dinutuksimabi immunoteraapia rühmale suu kaudu isotretinoiini annuses 160 mg/m²/ööpäevas (manustatuna 80 mg/m²/kaks korda ööpäevas).

Peamine tõhususe tulemusnäitaja oli uurija hinnatav sündmustevaba elulemus (EFS, *event-free survival*), mis oli määratletud kui aeg randomiseerimisest kuni retsidiivi esmakordse tuvastamiseni, haiguse progresseerumiseni, teise pahaloolumulise kasvaja diagnoosimiseni või surmani. Esmane ravikavatsuse kohane (ITT, *intent-to-treat*) analüüs leidis dinutuksimabi immunoteraapia plus isotretinoiini rühmas EFS-i pikendamise, võrreldes ainult isotretinoiini rühmaga. Hinnanguline EFS püsis 66 protsendil dinutuksimabi immunoteraapiat plus isotretinoiini saavatel patsientidel 2 aasta jooksul, samas kui ainult isotretinoiini saanud patsientide hulgas oli see näitaja 48% (logaritmiliste järkude test $p = 0.033$), kuigi see erinevus ei omanud vormikohast statistiliselt olulist tähtsust vastavalt vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüside plaanile. Sekundaarse tulemusnäitajana hinnati 3-aastase jälgimisperioodi jooksul pärast

EFS-i analüüsi tegemist ka üldist elulemust (OS, *overall survival*) ning leiti, et see oli juhuslikult dinutuksimabi immunoteraapia pluss isotretinoiini rühma määratud ITT isikutel oluliselt parem, kui ainult isotretinoiini rühma määratud isikutel. Dinutuksimabi immunoteraapiat pluss isotretinoiini saanud isikutel oli 3 aasta hinnanguline OS 80%, samas kui ainult isotretinoiini rühmas oli see näitaja 67% (logaritmiliste järkude test $p = 0,0165$). Pikaajalist elulemust hinnati 5-aastase jälgimisperioodi jooksul pärast EFS-i analüüsi tegemist ning dinutuksimabi immunoteraapiat saanud patsientidel püsis endiselt elulemuse eelis võrreldes ainult isotretinoiini saanutega. Dinutuksimabi immunoteraapia rühmas oli 5 aasta hinnanguline üldine elulemus 74% ja isotretinoiini rühmas 57% (logaritmiliste järkude test $p = 0,030$).

Alarühmade analüüs EFS-i ja OS-i vastuse järgi viitas, et dinutuksimabi immunoteraapiast ei pruukinud kasu saada minimaalse residuaalhaigusega, DNA hüperploidsusega patsiendid ja patsiendid, kelle luuüdi on enne ASCT tegemist proovitud kasvajarakkudest vabastada.

Immunogeensus

Nagu kõik raviotstarbelised valgud, võib ka see valk olla immunogeenne. Erinevates neuroblastoomi uuringutes osalenud 409 isikutel, kelle kohta olid olemas proovid inimese antikimäärsete antikehade (HACA, *human anti-chimeric antibodies*) määramiseks, saadud andmed näitasid, et 71 (17%) tekkisid seonduvad antikehad ja 15 (4%) tekkisid neutraliseerivad antikehad. HACA-dega patsientidel kaldus dinutuksimabi plasmakontsentratsioon, eriti madalaim kontsentratsioon, olema väiksem. Nende antikehade ja allergiliste reaktsioonide tekke vahel selge korrelatsioon puudus.

Antikehade tekke esinemissagedus sõltub väga oluliselt analüüsimeetodi tundlikkusest ja spetsiifilisusest ning nendel põhjustel võib dinutuksimabi vastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teiste toodete antikehade esinemissagedusega olla ekslik.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Unituxiniga läbi viidud uuringute tulemused neuroblastoomiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Dinutuksimabi farmakokineetikat hinnati kliinilises uuringus, milles Unituxini manustati koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga. Selles uuringus tehti 27-le kõrgriskiga neuroblastoomiga lapsele (vanus: $3,9 \pm 1,9$ aastat) kuni 5 Unituxini ravikuuri manustades Unituxini $17,5 \text{ mg/m}^2$ /ööpäevas 10...20-tunnise intravenoosse infusioonina neljal järjestikusel päeval iga 28 päeva järel. Keskmise (\pm standardhälve) maksimaalne plasma kontsentratsioon pärast 4ndat infusiooni oli $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/ml}$. Populatsiooni farmakokineetika analüüsil oli geomeetriline keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis 5,2 l.

Biotransformatsioon

Dinutuksimab on valk, mille eeldatav metaboolne rada on valgu lagundamine väikesteks peptiidideks ja individuaalseteks aminohapeteks üldlevinud proteolüütiliste ensüümide abil. Klassikalise biotransformatsiooni uuringuid ei ole tehtud.

Eritumine

Geomeetriline keskmine kliirens oli 0,025 l/h ning see suurenes sõltuvalt kehakaalu suurenemisest. Terminaalne poolväärtusaeg oli 10 (+6) päeva.

Kogu kliinilise informatsiooniga läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüs viitab sellele, et dinutuksimabi dispositsioon ei sõltu vanusest, rassist, soost, ravimite samaaegsest kasutamisest (IL-2, GM-

CSF) ega ka kapillaarlekke sündroomi, neeru- või maksafunktsiooni häirete olemasolust. HACA olemasolu seevastu näib suurendavat dinutuksimabi kliirensit ligikaudu 60% võrra.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Dinutuksimabi (või hiire monoklonaalset antikeha 14.18) on manustatud hiirtele, küülikutele, rottidele ja koertele üksikannuse või korduva annuse skeemidena, mille korral annus ületab kliiniliselt kasutatavat annust. Tähelepanu väärivate leidude hulka kuulusid raviga seotud kõrvaltoimed rottide maksas (mida iseloomustavad tsentriloburaalne pais, rakkude ebanormaalne jagunemine, hepatotsellulaarne nekroos ja peritsentraalse veeni / interloobiumi fibroos), mis võivad olla seotud tsirkulatoorsete häiretega ja suurenenud vereloomet näitavate muutustega (suur retikulotsüütide suhe ja/või suur trombotsüütide arv, vereloomerakkude tsellulaarsuse suurenemine reieluu ja rinnaku luuüdi materjalis ja/või ekstramedullaarne vereloomes maksas ja põrnas). Need täheldatud muutused olid väga kerged kuni kerged ning need taandusid või näitasid annustamise katkestamise korral paranemise märke. Kesknärvisüsteemi toksilisuse tunnuseid ei täheldatud.

Ohutuse farmakoloogia

Dinutuksimabi manustamine *cynomolgous* ahvidele avaldas toimet südame-veresoonkonnale, mis seisnes vererõhu mõõdukas suurenemises (ühel loomal kolmest) ja südame löögisageduse kiirenemises (kahel loomal kolmest). Otseseid toimeid elektrokardiogrammi parameetritele või respiratoorsele süsteemile ei täheldatud.

Muu teave

Prekliinilisi uuringuid dinutuksimabi võimaliku kartsinogeense, genotoksilise või reproduktsiooni- ja arengutoksilise toime hindamiseks ei ole tehtud. Isastel ja emastel rottidel ei põhjustanud dinutuksimabi kliinilisest kasutusest vähemalt 60 korda suurem plasmakontsentratsioon kõrvaltoimeid reproduktiivlunditele.

Seni tehtud konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Nende uuringute tulemused toetavad dinutuksimabi annuse 17,5 mg/m²/ööpäevas manustamist neljal järjestikusel päeval kord kuus tehtava viie ravikuuri jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Polüsorbaat 20 (E432)
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

18 kuud.

Lahjendatud lahus

Valmislahuse keemilise ja füüsilise stabiilsuse püsimine on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks, juhul kui avamise/valmistamise/lahjendamise meetod ei välista mikroobse saastumise riske, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2 °C..8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal koos bromobutüülkummist punnkorgiga ja alumiiniumist eemaldatava kattega, mis sisaldab 5 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Ühes karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Patsiendi annuse jaoks vajalik (vt lõik 4.2) Unituxini infusioonilahuse kontsentrati täpne kogus tuleb süstida 100 ml 9 mg/ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahuse kotti.

Nõutav kogus dinutuksimaabi tuleb tõmmata süstlasse ja süstida see 100 ml 9 mg/ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahuse kotti. Kotti tuleb segada pöörates seda ettevaatlikult.

Lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist vt lõik 6.3. Lahjendatud infusioonilahuse peab ära kasutama 24 tunni jooksul alates lahuse valmistamisest.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Ühendkuningriik
Tel: +44 (0)1932 664884
Faks: +44 (0)1932 573800
E-post: druginfo@unither.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1022/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

United Therapeutics Corporation
1040 Spring Street
Silver Spring, Maryland 20910
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Penn Pharmaceutical Services Limited
23-24 Tafarbaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent
NP22 3AA
Ühendkuningriik

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

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande kuue kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMIPREPARAADI 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 Raviameti 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.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Müügiloajärgsed kohustused

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Mitteinterventsionaalne müügiloa väljastamise järgne ohutusuring (PASS): dinutuksimabi pikaajalise ohutuse tulemuste hindamiseks kõrge riskiga neuroblastoomi patsientidel (sealhulgas mõju tsentraalsele ja perifeersele närvisüsteemile, organite funktsioonihäirete esinemise sagedus, pikaajaline mõju kasvule ja endokriinsüsteemi arengule, kuulmiskadu, kardiotoksilisus ja elulemus) peab taotleja looma ohutuse registri ning esitama selle tulemused.</p> <p>Uuringu protokoll peab olema esitatud 3 kuu jooksul pärast EÜ otsust.</p> <p>Kliinilise uuringu aruanne peab olema esitatud</p>	06/2029
<p>PASS: Unituxini ohutuse ja immunogeensuse ning selle mõju ravimikontsentratsioonile paremaks kirjeldamiseks peab taotleja läbi viima ohutusuringu ning esitama selle tulemused.</p> <p>Kliinilise uuringu aruanne peab olema esitatud</p>	12/2018

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDIMÄRGISTUS

VÄLISPAKENDI PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Unituxin 3,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
dinutuksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentraati sisaldab 3,5 mg dinutuksimabi.
Üks 5 ml viaal sisaldab 17,5 mg dinutuksimabi.

3. ABIAINED

Histidiin
Polüsorbaat 20
Naatriumkloriid
Süstevesi

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal
17,5 mg/5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

Kölblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey, Surrey KT16 9FG
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1022/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

Ravimil on müügituba lõppenud

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Unituxin 3,5 mg/ml steriilne kontsentraat
dinutuksimab
Intravenoosne pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

17,5 mg/5 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Unituxin 3,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat dinutuksimab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Aegajalt võib pakendi infolehte lugeda ka seda ravimit kasutav laps, kuid tavaliselt loeb seda lapsevanem/hooldaja. Siiski kasutatakse infolehes läbivalt teie-vormi.

Enne ravimi võtmist 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 Unituxin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Unituxini manustamist
3. Kuidas Unituxini manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Unituxini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Unituxin ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Unituxin

Unituxini on kasvajaravim, mis sisaldab toimeainet dinutuksimab. See kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatavate ravimite hulka. Need antikehad toimivad nagu kehas endas toodetud antikehad. Nad aitavad immuunsüsteemil hävitada teatud rakke, nagu pahaloomulise kasvaja rakud, nende rakkudega seondumise kaudu.

Milleks Unituxini kasutatakse

Unituxini kasutatakse kõrge riskiga neuroblastoomi raviks imikutel, lastel ja noorukitel vanuses 12 kuud kuni 17 aastat.

Neuroblastoom on kehas olevatest ebanormaalsetest närvirakkudest kasvanud pahaloomuline kasvaja. Osasid neuroblastoomi klassifitseeritakse kõrge riskiga neuroblastoomideks, kui pahaloomuline kasvaja on levinud keha erinevatesse osadesse ja sisaldab teatud tüüpi rakke. Kõrge riskiga neuroblastoomid tulevad suurema tõenäosusega pärast ravi tagasi.

Kasvaja tagasitulemise riski vähendamiseks manustatakse Unituxinit ravi viimases etapis, et kõrvaldada haiguse jäägid, mis võivad veel organismis olla pärast kemoterapia, operatsiooni ja autoloogsete (oma rakkude siirdamine) vererakkude siirdamise toimet kasvajale.

Kuidas Unituxin toimib

Unituxin tunneb ära rakupinna sihtmärgi nimega GD2 ja kinnitub sellele. GD2 paikneb neuroblastoomirakkude pinnal. Kui Unituxin kinnitub pahaloomulise kasvaja rakkudel olevale GD2-le, hakkab patsiendi immuunsüsteem neid rakke ründama ja hävitab need.

Unituxin lükkab edasi haiguse progresseerumist või taasteket ja suurendab elulemust.

2. Mida on vaja teada enne Unituxini manustamist

Ärge võtke Unituxini

- kui olete dinutuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne dinutuksimabi manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Unituxini manustamist pidage nõu arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on kunagi olnud tõmbulusi (krampe);
- teil on probleeme maksaga;
- teie vere valgeliblede või vereliistakute arv on madal (tuvastatav vereanalüüsidest);
- teil on hingamisraskused nagu õhupuudus rahuolekus;
- teil on probleeme neerudega;
- teil on mis tahes infektsioon.

Kui mõni ülaltoodud väide kehtib ka teie suhtes (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne Unituxini manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Unituxini esimesel manustamiskorral ja ülejäänud ravikuuri jooksul võite märgata alljärgnevaid reaktsioone.

- **Allergilised reaktsioonid, mis võivad olla rasked (anafülaktilised reaktsioonid) või muud infusioonireaktsioonid** – rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil on mis tahes reaktsioon infusiooni ajal või sellele järgnevalt. Allergilised reaktsioonid on väga sagedad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st). Allergilise reaktsiooni tunnuste hulka võivad kuuluda nahalööve, nõgestõbi, näo või kõri paistetused, pearinglus, kiire südametegevus või südamepekslemine, õhupuudus või hingamisraskus, palavik, iiveldus, valu ja turse liigestes. Ravimi manustamise ajal jälgitakse teid nende tunnuste suhtes hoolikalt. Teile antakse antihistamiini, mis aitab allergilisi reaktsioone ennetada.
- **Kapillaarlekke sündroom, mida põhjustab verekomponentide leke väikeste veresoonte seintest** – see võib põhjustada teie käte, jalgade ja teiste kehaosade kiiret paistetust, vererõhu järsku langust, peapööritust ja hingamisraskusi.
- **Valu** – teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mis tahes valu. Valu on ravi ajal väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st). Teile manustatakse valu ennetamiseks ja valu vähendamiseks valuvaigisteid (nagu paratsetamool, ibuprofeen, morfiin). Lisateavet valuga seotud kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.
- **Madal vererõhk** – see võib põhjustada pööritustunnet või minestust.
- **Probleemid silmadega** – teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate mis tahes probleeme silmadega või nägemise muutust.
- **Infektsioon veres** – teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate palavikku, külmavärinaid või tunnete nõrkust või pööritustunnet.
- **Probleemid närvidega** – võite märgata käte või jalgade tuimust, surisemise või põletamise tunnet, tundlikkuse vähenemist või nõrkust liikumisel (perifeerne neuropaatia).

Teadaolevate kõrvaltoimete täielik loetelu vt lõik 4.

Analüüsid ja kontrollid

Teie arst teeb selle ravimi kasutamise ajal vereanalüüse ja võib kontrollida silmi.

Muud ravimid ja Unituxin

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid ravimeid.

Eelkõige teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui olete hiljuti kasutanud alljärgnevat ravimeid:

- ravimid nimega kortikosteroidid – need ravimid võivad mõjutada teie immuunsüsteemi aktiivsust, mis on oluline Unituxini toimimiseks;
- intravenoosne immunoglobuliin – kaks nädalat enne Unituxin-ravi ja vähemalt üks nädal pärast ravi lõppu ei tohi seda tüüpi ravimeid kasutada.

Kui mõni ülaltoodud väide kehtib ka teie suhtes (või kui te ei ole milleski kindel), pidage enne Unituxini manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Rasedus

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui rasestumine on võimalik ja te ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, siis pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.
- 6 kuu jooksul pärast Unituxini ravi katkestamist soovitatakse kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

- Kui te imetate, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Selle ravimiga ravimise ajal ei tohiks te imetada, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima või mitte. Soovitatav aeg ravi katkestamise ja rinnaga toitmisega alustamise vahel on 6 kuud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Unituxinil on palju kõrvaltoimeid ja see mõjutab teie võimet autot juhtida ja masinatega töötada.

Unituxin sisaldab naatriumi

Selle ravimi üks annus sisaldab vähem kui 1 mmol-i naatriumi (23 mg). See tähendab, et ravim on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Unituxini manustatakse

Unituxini manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse infusioonina teie veeni (intravenoosne infusioon).

Unituxini kasutatakse koos veel kolme ravimiga:

- isotretinoiin;
- GM-CSF;
- IL-2.

Neid ravimeid manustatakse teile kuus ravikuuri. Iga kuur kestab ühe kuu. Teile ei manustata iga kuuri jooksul kõiki ravimeid.

Kui palju manustatakse

Unituxini manustatakse teile viiel korral kuuest ravikuurist. Soovitatud annus on 17,5 mg/m². Teie arst arvutab teie annuse välja vastavalt teie kehapindalale.

1., 3. ja 5. ravikuur (kuu)

- Unituxini manustatakse tilkinfusioonina teie veeni ligikaudu 10 tunni vältel iga päev nelja päeva jooksul.
- GM-CSF-i manustatakse kas nahaaluse süstena või tilkinfusioonina teie veeni iga päev 14 päeva jooksul.
- Iga ravikuuri viimasel 14 päeval antakse teile suu kaudu isotretinoiini.

2. ja 4. ravikuur (kuu)

- Unituxini manustatakse tilkinfusioonina teie veeni ligikaudu 10 tunni vältel iga päev nelja päeva jooksul.
- IL-2 manustatakse tilkinfusioonina teie veeni neljal järjestikusel päeval (pidevinfusioon) – iga ravikuuri esimese nädala esimesel neljal päeval ja teise nädala esimesel neljal päeval.

- Iga ravikuuri viimasel 14 päeval antakse teile suu kaudu isotretinoiini.

6. ravikuur (kuu)

- Teile antakse suu kaudu ainult isotretinoiini.

Teie arst või meditsiiniõde kontrollib teie seisundit infusiooni ajal ja järel. Kõrvaltoimete riski vähendamiseks võib teie arst suurendada Unituxini manustamise aega kuni 20 tunnini. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim, mida antakse koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui märkate mingit alljärgnevat kõrvaltoimet.

- Mis tahes allergiline reaktsioon või muu reaktsioon süstekohas – sümptomite hulka võib kuuluda nahalööve, nõgestõbi, näo või kõri paistetus, pearinglus, kiire südamegevus või südamepekslemine, õhupuudus ja hingamisraskus, palavik, iiveldus, valu ja turse liigestes..
- Käte, jalgade ja teiste kehaosade kiire paistetus, vererõhu järsk langus, peapööritus ja hingamisraskused (kapillaarlekke sündroom).
- Mis tahes valu: kõhuvalu, kurguvalu, rindkerevalu, näovalu, valu (nagu tuimus, surisemistunne või põletustunne) kätes või jalgades, seljavalu, kaelavalu, liigesvalu, luuvalu, lihaskvalu, suuvalu, silmade valu, suguorganite valu.

Need on väga sagedad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st).

Kui teil tekib mõni nimetatud toime, siis rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Teised kõrvaltoimed, mida võite selle ravimi manustamise ajal kogeda

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- köha;
- kihelemine;
- isu vähenemine;
- kõhulahtisus, iiveldus oksendamine;
- madal vererõhk, mis võib põhjustada pööritustunnet või nõrkust, või kõrge vererõhk – normist erinevad verenahtajad, nagu vereliistakute vähene sisaldus veres, punaste või valgete vereliblede vähene sisaldus veres, albumiini vähene sisaldus veres (see võib põhjustada paistetust ja muuta teid nõrgaks ja väsinuks), maksafunktsiooni häired, kaaliumi, naatriumi, kaltsiumi, fosfaatide vähene sisaldus või glükoosi kõrge sisaldus.

Sagedad kõrvalnähud (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):

- kaalulangus, kaalutõus;
- külmavärinad;
- peavalu;
- väsimus, ärrituvus;
- kõhukinnisus, veri väljaheites;
- liigutusi mõjutavate närvide kahjustamine kehas;
- hägune nägemine, valgustundlikkus, laiad pupillid (pupillide dilatatsioon);
- võimetus urineerida, vere- või valgusisaldus uriinis;
- suurem infektsioonide, eriti ravimi manustamiseks kasutatavate meditsiinivahenditega seotud infektsioonide, vere- või sooleinfektsioonide tekkerisk;
- nahaprobleemid süstekohas, punane lööve koos väikeste muhkudega;

- normist erinevad vereuringute tulemused, nagu magneesiumi, glükoosi vähene sisaldus või hapete või kreatiniini kõrge sisaldus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvalnähud (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100-st):

- ebavõrdsed pupillid;
- vedelik kopsudes või kopsukelmeõõnes;
- neerupuudulikkus;
- kilpnäärme ületalitlus;
- seerumtõbi – allergiale sarnane haigus;
- normist erinev südamerütm;
- aju tagaosas paistetused (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom) – sümptomiteks võivad olla kõrge vererõhk, peavalu, tõmbused, nägemise või käitumise muutus, uimasus- või väsimustunne;
- atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (aHUS) – haigus, mis mõjutab veresoonkonda ning neerusid – sümptomid võivad olla püsivad gripilaadsed sümptomid, segasus, unisus, isu vähenemine või tumeda värvusega uriin.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Unituxini säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Valmislahuse keemilise ja füüsikalise stabiilsuse püsimine on tõestatud toatemperatuuril (kuni 25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate manustamise eelselt selles tahkeid osakesi või värvuse muutumist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Arst või meditsiiniõde viskab ära ravimid, mida teile enam ei manustata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Unituxin sisaldab

- Toimeaine on dinutuksimab. Üks viaal sisaldab 17,5 mg dinutuksimaabi 5 ml lahuses. 1 ml kontsentraati sisaldab 3,5 mg dinutuksimabi.
- Teised koostisosad on histidiin, polüsorbaat 20 (E432), naatriumkloriid ja süstevesi. Lisateavet naatriumi kohta vt lõik 2.

Kuidas Unituxin välja näeb ja pakendi sisu

Unituxin on läbipaistev värvitu infusioonilahus, mis on pakitud läbipaistvasse klaasviaali. Ühes karbis on üks viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House

Curfew Bell Road
 Chertsey
 Surrey
 KT16 9FG
 Ühendkuningriik
 Tel: +44 (0)1932 664884
 Faks: +44 (0)1932 573800
 E-post: druginfo@unither.com

Infoleht on viimati uuendatud:

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta. See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Annustamine ja manustamisviis

Unituxini tohib kasutada ainult haiglas ja seda tohib manustada onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalvel. Ravimit tohib manustada tervishoiutöötaja, kes on ettevalmistunud raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia, raviks ja keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused.

Annustamine

Unituxini manustatakse intravenoosse infusioonina viis ravikuuri ööpäevases annuses 17,5 mg/m². Ravimit manustatakse 1., 3. ja 5. ravikuuri (iga ravikuur kestab ligikaudu 24 päeva) 4. kuni 7. päeval ning 2. ja 4. ravikuuri (iga ravikuur kestab ligikaudu 28 päeva) 8. kuni 11. päeval.

Raviskeem sisaldab dinutuksimabi, GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiini, mida manustatakse kuue järjestikuse ravikuurina. Täielik annustamisskeem on näidatud tabelis 1 ja tabelis 2.

Tabel 1. Unituxini, GM-CSF-i ja isotretinoiini 1., 3. ja 5. ravikuuri annustamisskeem

Päev	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15...24
GM-CSF¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimab²				X	X	X	X								
Isotretinoiin³											X	X	X	X	X

¹ Granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/ööpäevas manustatuna kas subkutaanse süstena (tungivalt soovitatav) või 2-tunnise intravenoosse infusioonina.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/ööpäevas manustatuna 10...20-tunnise intravenoosse infusioonina.

³ Isotretinoiin: üle 12 kg kehakaaluga patsiendid: 80 mg/m² manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 160 mg/m²/ööpäevas; kuni 12 kg kehakaaluga patsiendid: 2,67 mg/kg manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 5,33 mg/kg/ööpäevas (ümardage annus lähima 10 milligrammini).

Tabel 2. Unituxini ja IL-2 2. ja 4. ravikuuri ning isotretinoiini 2., 4. ja 6. ravikuuri annustamisskeem

Päev	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12...14	15...28
IL-2¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuksimab²								X	X	X	X		
Isotretinoiin³													X

¹ Interleukiin-2 (IL-2): manustamine 96 tunni jooksul intravenoosse püsiinfusioonina 1. kuni 4. päeval annuses

² MIU/m²/ööpäevas ja 8. kuni 11. päeval annuses 4,5 MIU/m²/ööpäevas.

³ Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/ööpäevas manustatuna 10...20-tunnise intravenoosse infusioonina.

³ Isotretinoiin: üle 12 kg kehakaaluga patsiendid: 80 mg/m² manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses

160 mg/m²/ööpäevas; kuni 12 kg kehakaaluga patsiendid: 2,67 mg/kg manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas koguanuses 5,33 mg/kg/ööpäevas (ümardage annus lähima 10 milligrammini).

Enne iga ravikuuri algust vaadake üle tabelis 3 esitatud hindamist vajavate kriteeriumite loetelu.

Tabel 3. Enne iga Unituxini ravikuuri algust hindamist vajavad kliinilised kriteeriumid

Kesknärvisüsteemi toksilisus	
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni kesknärvisüsteemi toksilisus on taandunud 1. astmeni või lahenenud ja/või krampid on raviga hästi kontrollitud. 	
Maksafunktsiooni häire	
<ul style="list-style-type: none"> Esimese ravikuuri algust lükake edasi seni, kunialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus on väiksem kui 5 korda üle normi ülempiiri. 2. kuni 6. ravikuuri algust lükake edasi seni, kuni ALATi aktiivsus on väiksem kui 10 korda üle normi ülempiiri. 	
Trombotsütopeenia	
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni trombotsüütide arv on vähemalt 20 000/µl. Kui patsiendil on kesknärvisüsteemi metastaasid, lükake ravikuuri algust edasi ja tehke trombotsüütide ülekannet, et trombotsüütide arv püsiks vähemalt 50 000/µl. 	
Respiratoorse funktsiooni häire	
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni puhkeoleku düspnoe on taandunud ja/või perifeersetes kudedes hapnikuga küllastatus on ruumiõhu hingamisel vähemalt 94%. 	
Neerufunktsiooni häire	
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni kreatiniini kliirens või glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR, <i>glomerular filtration rate</i>) on vähemalt 70 ml/min/1,73 m². 	
Süsteemne infektsioon või sepsis	
<ul style="list-style-type: none"> Lükake ravikuuri algust edasi seni, kuni süsteemse infektsiooni või sepsise paranemiseni. 	
Leukopeenia	
<ul style="list-style-type: none"> Esimese ravikuuri algust lükake edasi seni, kuni fagotsüütide absoluutarv (APC, <i>absolute phagocyte count</i>) on vähemalt 1000/µl. 	

Lisaks ülalnimetatud kriteeriumitele peab patsiendi südame-veresoonkonna funktsiooni hindamisel lähtuma kliinilisest otsusest.

Annuse muutmine

Tabelis 4 on esitatud annuse muutmise suunised dinutuksimabi, GM-CSF-i ja IL-2 kohta.

Tabel 4. Annuse muutmise suunised raviga seotud kõrvaltoimetega toimetulekuks dinutuksimabi manustamise ajal koos GM-CSF-i, IL-2 ja isotretinoiiniga

Allergilised reaktsioonid	
<i>1. või 2. aste</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Vähendage infusioonikiirus kuni kiiruseni 0,875 mg/m²/h. Manustage toetavat ravi.
Pärast lahendamist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake infusiooni algkiirusega. Kui patsient seda ei talu, vähendage infusioonikiirus kuni kiiruseni 0,875 mg/m²/h.
<i>3. või 4. aste</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage kohe dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 intravenoosne manustamine. Manustage toetavat ravi.
Pärast lahendamist	<ul style="list-style-type: none"> Kui tunnused ja sümptomid lahenevad ülaltoodud abinõudega kiiresti, võib dinutuksimabi infusiooni jätkata kiirusega 0,875 mg/m²/h. Ärge jätkake GM-CSF-i ega IL-2 manustamist enne järgmist päeva. GM-CSF-i ravikuuri puhul manustage GM-CSF-i järgmisel päeval 50% algannusest ja talutavuse korral võib GM-CSF-i selle kuuri jooksul pärast dinutuksimabi manustamise lõppu manustada täisannuses.

	<ul style="list-style-type: none"> IL-2 ravikuuri puhul manustage IL-2 järgmisel päeval 50% algannusest ja jätkake nii kogu ülejäänud ravikuuri jooksul. Kui sümptomid tekivad GM-CSF-i või IL-2 taasalustamisel uuesti, siis katkestage GM-CSF-i või IL-2 ja dinutuksimabi manustamine. Kui sümptomid lahenevad järgmisel päeval, jätkake dinutuksimabi, kuid mitte GM-CSF-i ega IL-2, manustamist talutava manustamiskiirusega.
Kordumine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine selleks päevaks. Kui sümptomid samal päeval taanduvad, jätkake ravi järgmisel päeval intensiivraviosakonnas ning kasutage premedikatsiooni.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kasutage järgmistel ravikuuridel dinutuksimabi talutavat infusioonikiirust koos GM-CSF-i või IL-2-ga.
Anafülaksia	
3. või 4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.
Kapillaarlekke sündroom	
3. aste (raske)	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 intravenoosne manustamine. Manustage toetavat ravi.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake dinutuksimabi infusiooni kiirusega 0,875 mg/m²/h. Jätkake järgmisel päeval GM-CSF-i või IL-2 manustamist poole väiksema annusega kuni selle kuuri dinutuksimabi viimase annuseni.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kui patsient talus GM-CSF-i või IL-2 poole väiksemat annust, alustage selle annusega ja dinutuksimabi manustamiskiirusega 0,875 mg/m²/h. Taluvuse korral suurendage GM-CSF-i või IL-2 annus järgmisel päeval täisannuseni. Kui patsient ei talu GM-CSF-i poole väiksemat annust, manustage GM-CSF-i ülejäänud ravikuuride jooksul ainult dinutuksimabi. Kui patsient ei talu IL-2 poole väiksemat annust, kasutage IL-2 ülejäänud ravikuuride jooksul selle asemel GM-CSF-i.
4. aste (eluohhtlik)	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine selleks ravikuuriks. Manustage toetavat ravi.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kui kapillaarlekke sündroom tekkis IL-2 kuuri ajal, kasutage IL-2 ülejäänud ravikuuride ajal selle asemel GM-CSF-i. Kui kapillaarlekke sündroom tekkis GM-CSF-i ravikuuri ajal, manustage GM-CSF-i järgmiste kuuride ajal ainult dinutuksimabi.
Hüponatreemia	
4. aste (eluohhtlik) - < 120 mmol/L hoolimata adekvaatselt vedeliku manustamisest	
	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt.
Hüpotensioon	
Sümptomaatiline vererõhu langus ja/või süstoolne vererõhk alla 70 mmHg või vererõhu langus rohkem kui 15% algväärtusest.	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 intravenoosne manustamine. Manustage toetavat ravi.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake dinutuksimabi infusiooni kiirusega 0,875 mg/m²/h. Kui vererõhk püsib stabiilne vähemalt 2 tundi, jätkake GM-CSF-i või IL-2 manustamist. Kui vererõhk püsib stabiilne vähemalt 2 tundi pärast GM-CSF-i või IL-2 manustamise jätkamist, suurendage dinutuksimabi infusioonikiirust kiiruseni 1,75 mg/m²/h.

Kordumine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine. Kui vererõhk on stabiilne, jätkake dinutuksimabi manustamist kiirusega 0,875 mg/m²/h.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Kui vererõhk püsib stabiilne, siis jätkake GM-CSF-i või IL-2 manustamist järgmisel päeval poole väiksemas annuses. Dinutuksimabiga koos manustamisel alustage GM-CSF-i või IL-2 manustamist poole väiksemas annuses. Kui patsient seda talub, siis suurendage ülejäänud ravikuuriks annus täisannuseni. Kui patsient ei talu GM-CSF-i poole väiksemat annust, manustage ülejäänud ravikuuri jooksul ainult dinutuksimabi. Kui patsient ei talu IL-2 poole väiksemat annust, manustage ülejäänud ravikuuri jooksul ainult dinutuksimabi.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Alustage GM-CSF-i või IL-2 manustamist 50% algannusest; talutavuse korral suurendage järgmisel päeval täisannuseni. Kui patsient ei talu GM-CSF-i poole väiksemat annust, manustage GM-CSF-i ülejäänud ravikuuride jooksul ainult dinutuksimabi. Kui patsient ei talu IL-2 poole väiksemat annust, kasutage IL-2 ülejäänud ravikuuride jooksul selle asemel GM-CSF-i.
Silma neuroloogilised häired	
<i>Pupilli laienemine, millega kaasneb aeglane valgusrefleks</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Manustage dinutuksimabi kiirusega 0,875 mg/m²/h ja jätkake GM-CSF-i või IL-2 manustamist.
Kordumine	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi, GM-CSF-i ja IL-2 manustamine ülejäänud ravikuurideks.
Järgnevad ravikuurid	<ul style="list-style-type: none"> Kui normist kõrvalekalle püsib stabiilsena või paraneb enne uut ravikuuri, manustage dinutuksimabi kiirusega 0,875 mg/m²/h ja täisannus GM-CSF-i või IL-2. Kui patsient talub neid ravimeid ilma sümptomite süvenemiseta, manustage järgnevate ravikuuride ajal dinutuksimabi kiirusega 1,75 mg/m²/h. Kui sümptomid tekivad uuesti, siis katkestage dinutuksimabi, GM-CSF-i ja IL-2 manustamine ülejäänud ravikuurideks.
Seerumtõbi	
<i>4. aste (eluohulik)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt. 	
Süsteemne infektsioon või sepsis	
<i>3. või 4. aste</i>	
Sümptomite teke	<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine järelejäänud ravikuuriks.
Pärast lahenemist	<ul style="list-style-type: none"> Jätkake järgnevate dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 ravikuuridega nagu planeeritud.
Valu	
<i>4. aste</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine. 	
Perifeerne neuropaatia	
<i>2. astme perifeerne motoorne neuropaatia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt. 	
<i>3. aste (sensoorse tundlikkuse muutus kauem kui 2 nädala jooksul, objektiivne motoorne nõrkus) või 4. aste</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine. 	
Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom	
<ul style="list-style-type: none"> Katkestage dinutuksimabi ja GM-CSF-i või IL-2 manustamine jäädavalt. 	

Lapsed

Unituxini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 kuu ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Unituxini ei tohi manustada intravenoosse boolussüstina.

Seda manustatakse 10-tunnise intravenoosse infusioonina. Infusiooni alustatakse kiirusega 0,875 mg/m²/h 30 minuti jooksul, misjärel manustamist kiirendatakse kiiruseni 1,75 mg/m²/h infusiooni ülejäänud ajaks (kui patsient seda talub). Infusiooni kestust võib pikendada kuni 20 tunnini, et aidata vähendada infusiooniaegseid reaktsiooni, mis ei reageeri piisavalt hästi teistele toetavatele ravimeetoditele. Infusioon tuleb lõpetada 20 tunni pärast ka siis, kui selle aja jooksul ei ole võimalik manustada täisannust.

Enne iga infusiooni algust tuleb kaaluda premedikatsiooni manustamist.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 6.6.

Vastunäidustused

Ülitundlikkus (4. astme) toimeaine või ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Allergilised reaktsioonid

Ligikaudu 20 minutit enne iga dinutuksimabi infusiooni peab premedikatsioonina manustama antihistamiini (nt hüdroküsiini või difenhüdramiini) intravenoosse süstena. Antihistamiini manustamist soovitatakse Unituxini infusiooni ajal vastavalt vajadusele korrata iga 4...6 tunni järel. Patsiente tuleb jälgida infusioonireaktsioonide nähtude või sümptomite suhtes 4 tunni jooksul pärast Unituxini infusiooni lõppemist.

Eluohtrlike allergiliste reaktsioonide raviks peavad dinutuksimabi manustamise ajal patsiendi voodi kõrval kohe kättesaadavad olema epinefriin (adrenaliin) ja intravenoosselt manustatav hüdrokortisoon. Soovitatavalt hõlmab selliste reaktsioonide ravi intravenoosse boolusena manustatavat hüdrokortisooni ja intravenoosse boolusena manustatavat epinefriini, mida vajadusel manustatakse iga 3...5 minuti järel lähtuvalt kliinilisest reageerimisest.

Olenevalt allergilise reaktsiooni raskusastmest tuleb infusioonikiirust vähendada või ravi katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroomi teke on tõenäolisem, kui dinutuksimabi manustatakse koos IL-2-ga. Vastavalt vajadusele soovitatakse iga 6...12 tunni järel manustada suukaudset metolasooni või intravenoosset furosemiidi. Vajadusel tuleb lähtuvalt kliinilisest reageerimisest kasutada lisahapniku manustamist, respiratoorset toetust ja albumiini asendusravi.

Iseloomulikud sümptomid ja nähud on muuhulgas hüpotensioon, üldine turse, astsiit, düspnoe, kopsuturse ja hüpoalbumineemia ja hemokontsentratsiooniga seotud äge neerupuudulikkus.

Valu

Tugev valu (3. või 4. aste) esineb sagedamini dinutuksimabi esimese 4-päevase kuuri jooksul ning järgnevate ravikuuride korral valu sageli väheneb.

Tugeva valu puhul tuleb Unituxini infusioonikiirus vähendada kiiruseni 0,875 mg/m²/h. Kui valu ei õnnestu vaatamata infusioonikiiruse vähendamisele ja maksimaalsete toetavate abinõude rakendamisele küllaldaselt ohjata, tuleb Unituxini manustamine katkestada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

20 minutit enne iga dinutuksimabi infusiooni tuleb suu kaudu manustada paratsetamooli, mille manustamist võib vajadusel korrata iga 4...6 tunni järel. IL-2 samaaegsel manustamisel soovitatakse paratsetamooli manustada regulaarselt iga 4...6 tunni järel. Püsiva valu korral võib paratsetamooli annuste vahepeal suu

kaudu iga 6 tunni järel manustada ibuprofeeni. Ibuprofeeni ei tohi manustada, kui esinevad trombotsütopeenia, veritsuse või neerufunktsiooni häirete tunnused.

Enne iga dinutuksimabi infusiooni soovitatakse intravenoosse infusioonina manustada opioidi nagu morfiinsulfaat ning jätkata selle intravenooset manustamist infusiooni ajal ja 2 tunni jooksul pärast ravi lõppu. Dinutuksimabi infusiooni ajal soovitatakse vajadusel valu raviks kasutada opioidi täiendavaid intravenoosseid boolusdoose kuni üks kord 2 tunni kohta. Kui patsient morfiini ei talu, võib kasutada fentanüüli või hüdmomorfooni.

30 minuti jooksul enne iga dinutuksimabi infusiooni võib intravenoosse infusioonina manustada lidokaiini (2 mg/kg kohta 50 milliliitris 0,9% naatriumkloriidi lahuses), mille manustamist intravenoosse infusioonina võib jätkata kuni 2 tunni jooksul pärast ravi lõppu kiirusel 1 mg/kg/h. Lidokaiini infusioon tuleb lõpetada, kui patsiendil tekib pearinglus, suuümbruse tuimus või tinnitus.

Morfiini premedikatsiooni manustamise alguses võib manustada gabapentiini suukaudses annuses 10 mg/kg/ööpäevas. Vajadusel võib annust valu raviks järkjärgult suurendada (kuni maksimaalse annuseni 60 mg/kg/ööpäevas või 3600 mg/ööpäevas).

Hüpotensioon

Vahetult enne dinutuksimabi infusiooni peab ühe tunni jooksul manustama intravenooset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust (10 ml/kg). Hüpotensiooni tekkel võib seda korrata või vastavalt kliinilisele näidustusele manustada intravenooselt albumiini või erütrotsüütide suspensiooni. Vajadusel soovitatakse küllaldase perfusioonirõhu taastamiseks kasutada ka vasopressoorset ravi.

Silma neuroloogilised häired

Eriti korduvate ravikuuride korral võib tekkida silma häireid (vt lõik 4.8). Need muutused lahenevad tavaliselt aja jooksul ise. Enne ravi alustamist peab teostama patsiendi silmade kontrolli ning patsiente peab jälgima nägemise muutuste suhtes.

Maksafunktsiooni häire

Dinutuksimabi immunoteraapia ajal soovitatakse regulaarselt jälgida maksafunktsiooni.

Süsteemsed infektsioonid

Patsientidele on tüüpiliselt paigaldatud *in situ* tsentraalveeni kateeter ning patsiendid on eelnenu ASCT tagajärjel kõnealuse ravi ajal tõenäoliselt immunokomprimeeritud, mistõttu esineb patsientidel süsteemse infektsiooni tekke risk. Enne ravi alustamist ei tohi patsientidel olla süsteemse infektsiooni tunnuseid ja mis tahes identifitseeritud infektsioon peab olema ohjatud.

Laboratoorsete analüüside kõrvalekalded

Unituxini saanud patsientidel on esinenud kõrvalekaldeid elektrolüütide sisalduses (vt lõik 4.8). Unituxin-ravi ajal tuleb elektrolüüte jälgida iga päev

Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom

Esinenud on dokumenteeritud infektsiooni puudumisel hemolüütilis-ureemilist sündroomi, mille tulemuseks on neerupuudulikkus, kõrvalekalded elektrolüütide sisalduses, aneemia ja hüpertensioon. Rakendada tuleb toetavaid abinõusid, sealhulgas vedelikutasakaalu, elektrolüütide sisalduse kõrvalekallete, hüpertensiooni ja aneemia kontroll.

Naatriumi tarbimine

Selle ravimi üks annus sisaldab vähem kui 1 mmol-i naatriumi (23 mg). See tähendab, et ravimpreparaat on praktiliselt naatriumivaba.