

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Unituxin 3,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml konsentraattia sisältää 3,5 mg dinutuksimabia.

Yksi injektioampulli sisältää 17,5 mg dinutuksimabia 5 ml:ssa.

Dinutuksimabi on kimeerinen ihmisen/hiiren monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu hiiren myeloomasolulinjassa (Sp2/0) yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 ml:n injektioampulli sisältää 17,2 mg natriumia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Unituxin on tarkoitettu korkean riskin neuroblastooman hoitoon yli 12 kuukauden ja alle 17 vuoden ikäisille potilaille. Potilaiden on täytynyt saada induktiokemoterapiaa, joka on saanut aikaan vähintään osittaisen vasteen, ja sen jälkeen myeloablatiivista ja autologista kantasolusiirtohoitoa (ASCT). Unituxinia annetaan yhdessä granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF), interleukiini-2:n (IL-2) ja isotretinoiinin kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Unituxin on rajoitettu ainoastaan sairaalakäyttöön, ja se on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta syöpähoitojen käytöstä. Lääkkeen saa antaa vain hoitoalan ammattilainen, joka on valmistautunut hoitamaan vakavia allergisia reaktioita, myös anafylaksiaa, ja lääke on annettava ympäristössä, jossa on välittömästi saatavana olevat tädet elvytysvalmiudet.

#### Annostus

Unituxinia annetaan suonensisäisenä infuusiona viitenä kuurina, joissa päiväannos on 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Se annetaan 4.–7. vuorokausina kuureissa 1, 3 ja 5 (kukin kuuri kestää noin 24 vuorokautta) ja 8.–11. vuorokausina kuureissa 2 ja 4 (kukin kuuri kestää noin 28 vuorokautta).

Hoito-ohjelma koostuu dinutuksimabista, GM-CSF:stä, IL-2:sta ja isotretinoiinista, joita annetaan kuuden

peräkkäisen kuurin aikana. Hoito-ohjelman yksityiskohtainen annostus on esitelty taulukoissa 1 ja 2.

**Taulukko 1:** Kuurit 1, 3 ja 5: Unituxinin, GM-CSF:n ja isotretinoiinin annostusaikataulu

Vrk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15–24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimabi <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotretinoiini <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Granulosyytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/vrk annettuna joko ihonalaisena injektiona (ehdottoman suositeltavaa) tai suonensisäisenä infuusiona 2 tunnin ajan.

<sup>2</sup> Dinutuksimabi: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettuna 10–20 tunnin aikana.

<sup>3</sup> Isotretinoiini: yli 12 kg:n painoisille potilaille: 80 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 160 mg/m<sup>2</sup>/vrk; alle 12 kg:n painoisille potilaille: 2,67 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 5,33 mg/kg/vrk (pyöristä annos lähimpään 10 mg:aan).

**Taulukko 2:** Kuurit 2 ja 4: Unituxinin ja IL-2:n annostusaikataulu; kuurit 2, 4 ja 6: isotretinoiinin annostusaikataulu

Vrk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12–14	15–28
IL-2 <sup>1</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuksimabi <sup>2</sup>								X	X	X	X		
Isotretinoiini <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukiini-2 (IL-2): 3 MIU/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettuna 96 tunnin aikana vuorokausina 1.–4. ja 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/vrk vuorokausina 8.–11.

<sup>2</sup> Dinutuksimabi: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettuna 10–20 tunnin aikana.

<sup>3</sup> Isotretinoiini: yli 12 kg:n painoisille potilaille: 80 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 160 mg/m<sup>2</sup>/vrk; alle 12 kg:n painoisille potilaille: 2,67 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 5,33 mg/kg/vrk (pyöristä annos lähimpään 10 mg:aan).

Ks. arvioitavien kriteerien luettelo taulukosta 3 ennen kunkin hoitokuurin aloitusta.

**Taulukko 3:** Kliiniset kriteerit, jotka on arvioitava ennen kunkin Unituxin-hoitokuurin aloitusta

<b>Keskushermoston toksisuus</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes keskushermoston toksisuus on laskenut 1. asteelle tai on hävinnyt ja/tai kohtausoireyhtymä on saatu hyvin hallintaan.</li> </ul>
<b>Maksan toimintahäiriö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä ensimmäisen kuurin aloitusta, kunnes alaniiniaminotransferaasin (ALAT) taso on alle 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan (ULN) Siirrä 2.–6. kuurin aloitusta, kunnes ALAT on alle 10 kertaa ULN.</li> </ul>
<b>Trombosytopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes verihiutaleiden määrä on vähintään 20 000/µl.</li> <li>Jos potilaalla on keskushermoston etäpesäkkeitä, siirrä kuurin aloitusta ja anna verihiutaleiden siirtohoitoa, jotta verihiutaleiden määrä saadaan pidettyä vähintään 50 000/µl:ssa.</li> </ul>
<b>Hengityshäiriö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes lepotilan dyspnea on hävinnyt ja/tai perifeerinen happisaturaatio on vähintään 94 % huoneilmassa.</li> </ul>
<b>Munuaisten toimintahäiriö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes kreatiniinipuhdistuma tai glomerulaarinen suodatusnopeus (GFR) on vähintään 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Systeminen infektio tai sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes systeminen infektio tai sepsis on parantunut.</li> </ul>
<b>Leukopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä ensimmäisen kuurin aloitusta, kunnes fagosyyttien absoluuttinen määrä (APC) on vähintään 1 000/µl.</li> </ul>

Yllä mainittujen kriteerien lisäksi lääkärin on käytettävä harkintaa potilaan sydän- ja verisuonitoimintojen arvioinnissa.

### Annostuksen muuttaminen

Taulukko 4 antaa ohjeet dinutuksimabin, GM-CSF:n ja IL-2:n annostusten muuttamiseen tarvittaessa. Jos potilaan tila vastaa kyseisten lääkkeiden lopettamista vaativia kriteerejä, hoitoa voidaan kliinisten tarpeiden mukaan jatkaa isotretinoiinilla.

**Taulukko 4:** Ohjeistus annostuksen muuttamiseen hoidon aiheuttamien haittavaikutusten hallitsemiseksi, kun dinutuksimabia annetaan yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa.

<b>Allergiset reaktiot</b>	
<i>1. tai 2. aste</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laske infuusionopeus 0,875 mg:aan/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Anna tukihoidoa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palauta infuusionopeus alkuperäiseksi. Jos alkuperäistä nopeutta ei siedetä, laske nopeus 0,875 mg:aan/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>3. tai 4. aste</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja suonensisäisen GM-CSF:n tai IL-2:n anto välittömästi.</li> <li>Anna tukihoidoa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos oireet häviävät nopeasti yllä esitettyjen toimenpiteiden avulla, dinutuksimabi-infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Käynnistä GM-CSF:n tai IL-2:n anto vasta seuraavana päivänä.</li> <li>GM-CSF-kuurit: anna 50 % tavallisesta GM-CSF-annoksesta seuraavasta päivästä alkaen. Jos potilas sietää sitä, täyttä GM-CSF-annosta voidaan alkaa antaa kyseisen kuurin dinutuksimabi-annostuksen päätyttyä.</li> <li>IL-2-kuurit: anna 50 % tavallisesta IL-2-annoksesta seuraavasta päivästä alkaen ja jatka niin kuurin loppuun saakka.</li> <li>Jos oireet palaavat GM-CSF:n tai IL-2:n antamisen myötä, lopeta GM-CSF:n tai IL-2:n ja dinutuksimabin anto.</li> <li>Jos oireet häviävät seuraavana päivänä, jatka dinutuksimabin antoa siedetyllä nopeudella ilman GM-CSF:aa tai IL-2:a.</li> </ul>
Uusiutuminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö meneillään olevan vuorokauden ajaksi.</li> <li>Jos oireet häviävät saman vuorokauden aikana, jatka lääkkeiden antoa seuraavana päivänä esilääkityksen tuella teho-osasto-oloissa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pidäsiedetty dinutuksimabin infuusionopeus samana kaikkien seuraavien kuurien ajan, joilla annetaan GM-CSF:aa- tai IL-2:a</li> </ul>
<b>Anafylaksia</b>	
<i>3. tai 4. aste</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n anto pysyvästi.</li> </ul>
<b>Kapillaarivuoto-oireyhtymä</b>	
<i>3. aste (vaikea)</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja suonensisäisen GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> <li>Anna tukihoidoa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka dinutuksimabi-infuusiota nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Anna 50 % tavallisesta GM-CSF- tai IL-2-annoksesta seuraavasta päivästä alkaen kyseisen kuurin viimeiseen dinutuksimabi-annokseen saakka.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos potilas sietä 50-prosenttista GM-CSF- tai IL-2-annosta, aloita niiden anto 50-prosenttisesta annoksesta ja dinutuksimabin anto nopeudella</li> </ul>

	<p>0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Jos potilas sietää annosta, nosta GM-CSF tai IL-2 täyteen annokseen seuraavana päivänä.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos potilas ei siedä 50 %:n GM-CSF-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevien GM-CSF-kuurien ajan.</li> <li>• Jos potilas ei siedä 50 %:n IL-2-annosta, korvaa IL-2 GM-CSF:llä jäljellä olevien IL-2-kuurien ajan.</li> </ul>
<b>4. aste (hengenvaarallinen)</b>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:nanto kyseisen kuurin ajaksi.</li> <li>• Anna tukihoidtoa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos kapillaarivuoto-oireyhtymä ilmeni IL-2-kuurin aikana, korvaa IL-2 GM-CSF:llä jäljellä olevien IL-2-kuurien ajan.</li> <li>• Jos kapillaarivuoto-oireyhtymä ilmeni GM-CSF-kuurin aikana, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevien GM-CSF-kuurien ajan.</li> </ul>
<b>Hyponatremia</b>	
<b>4. aste (hengenvaarallinen) - &lt;120 mmol/l asianmukaisesta nestehoidosta huolimatta</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>
<b>Hypotensio</b>	
<b>Oireinen/ja/tai systolinen verenpaine alle 70 mmHg tai yli 15 %:n aleneminen lähtöarvosta</b>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä dinutuksimabin ja suonensisäisen GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> <li>• Anna tukihoidtoa (ks. kohta 4.4).</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jatka dinutuksimabi-infuusiota nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Jos verenpaine pysyy vakaana vähintään 2 tunnin ajan, jatka GM-CSF:n tai IL-2:n antoa.</li> <li>• Jos verenpaine pysyy vakaana vähintään 2 tunnin ajan GM-CSF:n tai IL-2:n annon aloituksen jälkeen, nosta dinutuksimabi-infuusio nopeuteen 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Uusiutuminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> <li>• Kun verenpaine on vakaa, jatka dinutuksimabin antoa nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos verenpaine pysyy vakaana, aloita 50 %:n GM-CSF- tai IL-2-annoksen anto seuraavasta päivästä alkaen.</li> <li>• Jos GM-CSF:aatai IL-2:a annetaan yhdessä dinutuksimabin kanssa, aloita niiden anto 50 %:n annoksena. Jos potilas sietää annosta, nosta täyteen annokseen loppukuurin ajaksi.</li> <li>• Jos potilas ei siedä 50 %:n GM-CSF-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevan kuurin ajan.</li> <li>• Jos potilas ei siedä 50 %:n IL-2-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevan kuurin ajan.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aloita GM-CSF:n tai IL-2:n anto 50 %:n annoksena, ja jos potilas sietää sitä, nosta seuraavana päivänä täyteen annokseen.</li> <li>• Jos potilas ei siedä 50 %:n GM-CSF-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevien GM-CSF-kuurien ajan.</li> <li>• Jos potilas ei siedä 50 %:n IL-2-annosta, korvaa IL-2 GM-CSF:llä jäljellä olevien IL-2-kuurien ajan.</li> </ul>
<b>Silmän neurologiset häiriöt</b>	
<b>Laajentunut pupilli ja hidas valorefleksi</b>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anna dinutuksimabia nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h ja jatka GM-CSF:n tai IL-2:n antoa.</li> </ul>
Uusiutuminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin, GM-CSF:n ja IL-2:n käyttö jäljellä olevien kuurien ajaksi.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos poikkeavuudet pysyvät vakaina tai paranevat ennen seuraavaa kuuria, anna dinutuksimabia nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h ja GM-CSF:aa</li> </ul>

	tai IL-2:a täysi annos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos potilas sietää hoitoa ilman oireiden pahenemista, anna dinutuksimabia seuraavilla kuureilla nopeudella 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Jos oireet palaavat, lopeta dinutuksimabin, GM-CSF:n ja IL-2:n käyttö jäljellä olevien kuurien ajaksi.</li> </ul>
<b>Seerumitauti</b>	
4. aste (hengenvaarallinen)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>
<b>Systeminen infektio tai sepsis</b>	
3. tai 4. aste	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö kuurin jäljellä olevien päivien ajaksi.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jatka seuraavia dinutuksimabi- ja GM-CSF- tai IL-2-kuureja hoito-ohjelman mukaisesti.</li> </ul>
<b>Kipu</b>	
4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö.</li> </ul>
<b>Perifeerinen neuropatia</b>	
2. asteen perifeerinen motorinen neuropatia	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>
3. aste (muutoksia aistimuksissa yli 2 viikon ajan, objektiivinen motorinen heikkous) tai 4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö.</li> </ul>
<b>Epättyypillinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>

#### *Pediatriset potilaat*

Unituxinin turvallisuutta ja tehoa alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole vielä varmistettu.

#### Antotapa

Unituxinia ei saa antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

Valmiste tulee antaa suonensisäisenä infuusiona 10 tunnin ajan. Infuusio aloitetaan nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h, jota jatketaan 30 minuutin ajan; sitten siirrytään nopeuteen 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h ja jatketaan tällä nopeudella infuusion loppuun saakka, mikäli potilas sietää tämän infuusionopeuden. Infuusion kesto voidaan pidentää enintään 20 tuntiin sellaisten infuusionaikaisten reaktioiden vähentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8), jotka eivät vastaa riittävästi muihin tukitoimiin. Infuusio on lopetettava 20 tunnin jälkeen, vaikka täyttä annosta ei saataisikaan 20 tunnissa annettua.

Esilääkitystä on harkittava aina ennen jokaisen infuusion aloitusta (ks. kohta 4.4).

Katso ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antoa kohdasta 6.6.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys (4. asteen) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Allergiset reaktiot

Antihistamiiniesilääkitys (esim. hydroksitsiini tai difenhydramiini) on annettava suonensisäisenä injektiona noin 20 minuuttia ennen jokaisen dinutuksimabi-infuusion aloitusta. On suositeltavaa toistaa antihistamiinilääkitys tarpeen mukaan 4–6 tunnin välein Unituxin-infuusion aikana. Potilaita on tarkkailtava

infuusioreaktion oireiden ja löydösten varalta neljän tunnin ajan Unituxin-infuusion päättymisen jälkeen.

Epinefriiniä (adrenaliini) ja hydrokortisonia suonensisäistä antoa varten on oltava dinutuksimabin annon aikana välittömästi saatavana sängyn luona, jotta voidaan hoitaa mahdollisia hengenvaarallisia allergisia reaktioita. On suositeltavaa, että allergisten reaktioiden hoitoon sisältyy hydrokortisoni suonensisäisenä boluksena annettuna sekä adrenaliini suonensisäisenä boluksena annettuna 3–5 minuutin välein kliinisen vasteen mukaan.

Allergisen reaktion vakavuuden mukaan infuusionopeutta on laskettava tai hoito lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymä on todennäköisempi, kun dinutuksimabi annetaan yhdessä IL-2:n kanssa. Metolatsolin antamista suun kautta tai furosemidin antamista suonensisäisesti suositellaan tarpeen mukaan 6–12 tunnin välein. Lisähappea, hengityksen tukea ja albumiinikorvaushoitoa on käytettävä tarvittaessa kliinisen vasteen mukaan.

Tyypillisiin oireisiin kuuluvat hypotensio, yleistynyt ödeema, askites, dyspnea, keuhkoödeema ja akuutti munuaisten vajaatoiminta, johon liittyvät hypoalbuminemia ja hemokonsentraatio.

#### Kipu

Voimakasta kipua (3.-4. asteen) ilmenee tavallisimmin ensimmäisen 4-päiväisen dinutuksimabi-kuurin aikana, ja kipu lievenee usein myöhempien kuurien aikana.

Voimakkaan kivun yhteydessä Unituxin-infuusionopeus on laskettava 0,875 mg:aan/m<sup>2</sup>/h. Jos kipua ei saada hallintaan infuusionopeuden laskemisesta ja suurimmasta mahdollisesta tukilääkitysmäärästä huolimatta, Unituxin-hoito on lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Parasetamolia tulee antaa suun kautta 20 minuuttia ennen kunkin dinutuksimabi-infuusion aloitusta ja uudelleen tarvittaessa 4–6 tunnin välein. Parasetamolin säännöllistä, 4–6 tunnin välein toistuvaa antamista suositellaan IL-2:n samanaikaisen annon yhteydessä. Jos potilaalla on jatkuvaa kipua, ibuprofeenia annetaan suun kautta 6 tunnin välein parasetamoliannosten välillä. Ibuprofeenia ei saa antaa, jos on merkkejä trombosytopeniasta, verenvuodosta tai munuaisten toimintahäiriöstä.

Opioidin, esim. morfiinisulfaatin, antamista suonensisäisenä infuusiona suositellaan ennen kunkin dinutuksimabi-infuusion aloitusta, ja suonensisäistä infuusiota suositellaan jatkamaan hoidon aikana ja 2 tuntia sen päättymisen jälkeen. Kivun hoitoon suositellaan dinutuksimabi-infuusion aikana lisäksi lisäopioidiannoksen antamista tarvittaessa suonensisäisenä boluksena enintään kerran 2 tunnissa. Jos potilas ei siedä morfiinia, voidaan käyttää fentanyyliä tai hydromorfonia.

Lidokaiinia voidaan antaa suonensisäisenä infuusiona (2 mg/kg 50 ml:ssa 0,9-prosenttista natriumkloridia) 30 minuutin ajan ennen kunkin dinutuksimabi-infuusion aloitusta ja jatkaa suonensisäisenä infuusiona nopeudella 1 mg/kg/h enintään 2 tuntiin saakka hoidon päättymisestä. Lidokaiini-infuusio on lopetettava, jos potilaalle tulee huimausta, perioraalista tunnottomuutta tai tinnitusta.

Gabapentiiniä voidaan antaa morfiiniesilääkityksen aloituksen aikaan suun kautta otettavana 10 mg/kg/vrk -annoksena. Annosta voidaan kasvattaa merkittävästi (enintään 60 mg/kg/vrk tai 3600 mg/vrk), jos kivunhoito sitä vaatii.

#### Hypotensio

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä (10 ml/kg) on annettava yhden tunnin ajan juuri ennen dinutuksimabi-infuusiota. Hypotensiotapauksessa natriumkloridiannos voidaan toistaa tai potilaalle voidaan antaa albumiinia tai pakattuja punasoluja suonensisäisesti kliinisen tarpeen mukaan. Vasopressorihoidon antamista suositellaan myös tarvittaessa riittävän perfuusiopaineen palauttamiseksi.

### Silmän neurologiset häiriöt

Silmähäiriöitä voi ilmetä erityisesti toistuvien kuurien yhteydessä (ks. kohta 4.8). Oireet häviävät tavallisesti ajan myötä. Potilaille on suoritettava silmätarkastus ennen hoidon aloitusta, ja näköä on tarkkailtava muutosten varalta.

### Maksan toimintahäiriö

Maksan toiminnan säännöllistä seuranta suositellaan dinutuksimabi-immunoterapian aikana.

### Systeemiset infektiot

Potilailla on tavallisesti keskuslaskimokatetri *in situ*, ja aikaisemmasta ASCT:stä johtuen heidän immuunivasteensa on todennäköisesti heikentynyt, minkä vuoksi hoitoon liittyy systeemisen infektion riski. Potilailla ei saa olla systeemisen infektion merkkejä, ja havaittu infektio on saatava hallintaan ennen hoidon aloitusta.

### Laboratoriokoetulosten poikkeavuudet

Unituxinia saavilla potilailla on ilmoitettu poikkeavia elektrolyyttikoetuloksia (ks. kohta 4.8). Elektrolyyttitasoja on tarkkailtava päivittäin Unituxin-hoidon yhteydessä.

### Epätavallinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Hemolyyttis-ureemista oireyhtymää on ilmoitettu ilman dokumentoitua infektiota ja seurauksina munuaisten toimintahäiriötä, elektrolyyttipoikkeavuuksia, anemiamia ja hypertensiota. Oireyhtymää on hoidettava tukitoimilla, joihin kuuluvat nestetasapainon, elektrolyyttipoikkeavuuksien, hypertension ja anemian hallinta.

### Natrium

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, eli se on olennaisesti natriumiton.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten riskiä ei voida sulkea pois.

### Kortikosteroidit

Systeemisten kortikosteroidi-lääkevalmisteiden käyttö ei ole suositeltavaa, sillä ne voivat häiritä dinutuksimabin hoitovaikutukselle välttämättömän immuunitoiminnan aktivoitumista.

### Suonensisäinen immunoglobuliini

Suonensisäisen immunoglobuliinin käyttö ei ole suositeltavaa ASCT:n jälkeen. Jos käyttö on välttämätöntä, se on rajoitettava ASCT:n jälkeisiin 100 vuorokauteen, sillä immunoglobuliini voi haitata dinutuksimabista riippuvaista solujen sytotoksisuutta. Immunoglobuliinia ei saa antaa kahta viikkoa ennen kutakin Unituxin-kuuria eikä yhteen viikkoon kuurin päättymisestä.

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vakavat allergiset reaktiot ovat todennäköisempiä, kun dinutuksimabia annetaan yhdessä IL-2:n kanssa. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun kyseisiä lääkevalmisteita annetaan yhdessä (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Dinutuksimabin käytöstä raskaana oleville ei ole tietoja.

Eläinkokeista saadut tiedot ovat riittämättömiä lisääntymistoksisuuden määrittämiseen (ks. kohta 5.3). Tätä lääkevalmistetta ei siksi suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä lisääntymiskykyisille naisille, jotka



eivät käytä ehkäisyä. Ehkäisyn käyttöä suositellaan lisääntymiskykyisille naisille kuuden kuukauden ajan Unituxin-hoidon päättymisen jälkeen.

### Imetys

Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän äidinmaitoon. Dinutuksimabin erittymisestä äidinmaitoon ei ole saatavana riittävästi tietoja. Imettäminen on lopetettava Unituxin-hoidon ajaksi. Suositeltava aika hoidon päättymisestä imetyksen aloittamiseen on kuusi kuukautta.

### Hedelmällisyys

Dinutuksimabin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty eläimillä, mutta uros- ja naarasrotilla ei havaittu haittavaikutuksia lisääntymiselimille (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Unituxin vaikuttaa merkittävästi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Neljässä korkean riskin neuroblastoomapotilailla (N=984) tehdyssä kliinisessä dinutuksimabi-tutkimuksessa (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A ja DIV-NB-201) ilmoitetut haittavaikutukset on koottu taulukkoon 5. Haittavaikutuksiksi on määritelty ne haittatapahtumat, joiden esiintyvyys oli suurempaa dinutuksimabia, GM-CSF- ja IL-2-aineita sekä isotretinoiinia saaneilla ryhmillä kuin isotretinoiinia saaneella vertailuryhmällä satunnaistetussa, kontrolloidussa ANBL0032-pivotaalitutkimuksessa, ja joilla on uskottava mekanistinen suhde dinutuksimabi-hoittoon. Tutkimuksissa käytetyt termit on vaihdettu suositteluiksi termeiksi (Lääkkeiden sääntelyyn liittyvän lääketieteellisen sanakirjan [MedDRA] mukaan).

Taulukkoon 5 on koottu ilmoitetut haittavaikutukset kun dinutuksimabia annettiin yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa. Koska tätä lääkevalmistetta annetaan yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa, on vaikeaa määrittää kunkin haittavaikutuksen syy-yhteys tiettyyn lääkevalmisteeseen.

Useimmin (yli 30 prosentilla potilaista) neuroblastoomatutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat hypotensio (67 %), kipu (66 %), yliherkkyys (56 %), kuume (53 %), urtikaria (49 %), kapillaarivuoto-oireyhtymä (45 %), anemia (45 %), hypokalemia (41 %), alentunut verihiutaleiden määrä (40 %), hyponatremia (37 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasin määrä (35 %), alentunut lymfosyyttien määrä (34 %) ja alentunut neutrofiilien määrä (31 %). Tutkimuksissa ilmoitettiin myös muista, allergisille reaktioille tyypillisistä oireista, kuten anafylaktisesta reaktiosta (18 %) ja bronkospasmista (4 %).

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Dinutuksimabia yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa saaneiden potilaiden kohdalla ilmoitetut haittavaikutukset on koottu taulukkoon 5. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n mukaisen elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 5:** Korkean riskin neuroblastoomapotilailla tehdyissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset, kun dinutuksimabia annettiin yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Infektiot		Laitteeseen liittyvä infektio, lisääntynyt infektioalttius, bakteremia, enterokoliitti	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Veri ja imukudos	Anemia	Kuumeinen neutropenia	Epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	Sytokiinioireyhtymä	Seerumitauti
Umpieritys			Kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia, hyponatremia, hypokalsemia, hypofosfatemia, hypoalbuminemia, hyperglykemia, vähentynyt ruokahalu	Hypomagnesemia, asidoosi, hypoglykemia	
Hermosto		Neuralgia, perifeerinen neuropatia, päänsärky	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma
Silmät		Sumentunut näkö, valonarkuus, mydriaasi	Erikokoiset pupillit
Sydän	Takykardia (sinusaalinen, eteisperäinen, kammiooperäinen)		eteisvärinä, kammiooperäinen rytmihäiriö
Verisuonisto	Kapillaarivuoto-oireyhtymä, hypotensio, hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hypoksia, yskä, dyspnea	Bronkospasmi, keuhkoödeema	Hengityksen vinkuminen, kurkunpään ödeema
Ruoansulatuselimestö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi	Ummetus, alemman ruoansulatuskanavan verenvuoto	
Iho ja ihonalainen kudος	Urtikaria, puritus	Makulopapulaarinen ihottuma	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi, proteinuria, hematuria	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, kipu <sup>1</sup> , kasvojen ödeema	Perifeerinen ödeema, vilunväristykset, väsymys, ärtyneisyys Injektiokohdan reaktio	
Tutkimukset	Alentunut verihiutaleiden määrä, alentunut lymfosyyttien määrä, alentunut veren valkosolujen määrä, alentunut neutrofiilien määrä, kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut alaniniaminotransferaasi	Kohonnut gammaglutamyltransferaasi, kohonnut veren kreatiniini, painon nousu	Veriviljely positiivinen

<sup>1</sup> Sisältää suositellut termit vatsakipu, ylävatsakipu, nivelkipu, selkäkipu, virtsarakon kipu, luukipu, rintakipu, kasvojen kipu, ienkipu, lihas- ja luustoperäinen rintakipu, lihaskipu, niskakipu, hermokipu, nielukipu, kipu, raajakipu ja peräaukon kipu.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Katso ohjeet tämän lääkevalmisteen käytön vähentämisestä tai lopettamisesta kohdasta 4.2. Katso toimintaohjeet erityisiä haittavaikutuksia varten kohdasta 4.4.

### *Allergiset reaktiot*

Välitöntä toimenpidettä, kuten verenpaineen tukea, bronkodilataatiohoitoa, kortikosteroideja, infuusion nopeuden alentamista, infuusion keskeyttämistä tai Unituxin-hoidon täydellistä lopettamista vaativia vakavia infuusioreaktioita olivat kasvojen ja ylähengitysteiden ödeema, dyspnea, bronkospasmi ja hypotensio. Infuusioreaktioita esiintyi tavallisesti Unituxin-infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä sen päättymisestä. Vakavia anafylaktisia/allergisia reaktioita ilmoitettiin 14 prosentilla potilaista. Pääallekkäisten oireiden ja löydösten johdosta infuusioreaktioiden erottaminen yliherkkyyks- tai allergisista reaktioista ei kaikissa tapauksissa ollut mahdollista.

### *Kapillaarivuoto-oireyhtymä*

Kapillaarivuoto-oireyhtymä oli erittäin tavallinen haittavaikutus (45 prosentilla potilaista), ja sitä esiintyi useammin, kun Unituxinia annettiin IL-2:n kanssa. Oireet olivat vakavia (3. tai 4. aste) 14 prosentilla potilaista.

### *Kipu*

Unituxin-infuusion aikana esiintyi tavallisesti kipua, ja se ilmoitettiin useimmiten vatsakipuna, yleisenä kipuna, raajakipuna, selkäkipuna, hermokipuna, lihas- ja luustoperäisenä rintakipuna sekä nivelkipuna; 41 prosentilla potilaista esiintyi voimakasta kipua. Analgeettista esilääkitystä, johon voi kuulua suonensisäisesti annettavia opioideja, on annettava ennen jokaista Unituxin-annosta ja kahden tunnin ajan Unituxin-infuusion päättymisen jälkeen.

Perifeeristä sensorista neuropatiaa ilmoitettiin 3 prosentilla potilaista ja perifeeristä motorista neuropatiaa 2 prosentilla potilaista. Alle 1 prosentilla ilmeni vakavaa perifeeristä neuropatiaa.

### *Laboratoriokokeiden poikkeavuudet*

Elektrolyyttipoikkeavuuksiin, jotka koskivat vähintään 25 prosenttia Unituxinia saaneista potilaista, sisältyivät hyponatremia ja hypokalemia.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Dinutuksimabi-yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu. Kliinisissä tutkimuksissa dinutuksimabia on annettu enintään 120 mg/m<sup>2</sup>:n (60 mg/m<sup>2</sup>/vrk) annoksina, ja haittavaikutusprofiili on vastannut kohdassa 4.8 kuvattua. Yliannostustapauksessa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta ja asiaankuuluva oireidenmukainen hoito on käynnistettävä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC16

## Vaikutusmekanismi

Dinutuksimabi on monoklonaalinen, kimeerinen vasta-aine, joka koostuu hiiren variaabeleista kevyt- ja raskasketjudomeeneista ja ihmisen IgG1-raskasketjun ja kappa-kevytketjun vakiodomeenista. Dinutuksimabi reagoi erityisesti gangliosidi GD2:n kanssa, joka ilmentyy voimakkaasti neuroblastoomasolujen pinnalla ja vähäisesti tavallisten ihmisen neuronien, perifeeristen kipsusäikeiden ja ihon melanosyyttien pinnalla.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Dinutuksimabin on osoitettu sitoutuvan neuroblastoomasolulinjoihin, joiden tiedetään ilmentävän GD2:ta *in vitro*. Lisäksi sen on osoitettu saavan aikaan sekä vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC) että komplementtirippuvaista sytotoksisuutta *in vitro*. Ihmisen efektorisolujen, mm. normaaleilta ihmisluovuttajilta saatujen perifeeristen veren mononukleaaristen solujen ja granulosityttien, läsnä ollessa dinutuksimabin havaittiin välittävän annoksesta riippuvaisesti useiden neuroblastoomasolulinjojen lyyysiä. Granulositytit havaittiin PBMC-soluja tehokkaammiksi dinutuksimabi-riippuvaisen neuroblastoomasolujen sytotoksisuuden välityksessä, ja GM-CSF:n lisäämisen havaittiin tehostavan solulyysiä. *In vivo* -tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että dinutuksimabi joko yksin tai yhdessä IL-2:n kanssa annettuna voi osittain ehkäistä kasvaimen kasvua hiirillä. ADCC:n lisääntyminen GM-CSF:n ja IL-2:n läsnä ollessa oli syynä kyseisten sytokiinien käyttöön dinutuksimabin kanssa kliinisissä tutkimuksissa.

Ei-kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että dinutuksimabin aikaansaama neurotoksisuus johtuu todennäköisesti mekaanisesta allodynasiasta, jota dinutuksimabin reaktiivisuus perifeeristen hermosäikeiden ja/tai myeliinin pinnalla olevan GD2-antigeenin kanssa mahdollisesti välittää.

## Kliininen teho ja turvallisuus

ANBL0032 oli satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa annetun dinutuksimabin vaikutuksia verrattuna pelkkään isotretinoiini-hoitoon korkean riskin neuroblastoomapotilailla. Korkea riski määritettiin potilaan iän (yli 12 kuukautta) ja kasvaimen diagnoosihetken vaiheen perusteella ja/tai biologisten riskitekijöiden, kuten MYCN:n monistuman, läsnäolon perusteella.

Potilaiden ikä vaihteli 11 kuukaudesta 15 vuoteen, ja he olivat tutkimusta ennen saaneet vähintään osittaisen vasteen aikaansaavaa kemoterapiaa ja sen jälkeen ASCT- ja sädehoitoa. ASCT:n jälkeen 226 potilasta jaettiin 1:1-suhteessa satunnaisesti joko vakiohoitoryhmään (kuusi isotretinoiini-kuuria) tai dinutuksimabi-immunihoidoryhmään (viisi kuuria dinutuksimabia yhdessä vaihdellen GM-CSF:n ja IL-2:n kanssa; samanaikaisesti yhteensä kuusi isotretinoiini-kuuria). Dinutuksimabia annettiin 17,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk -annostuksen mukaisesti neljänä peräkkäisenä päivänä (4.-7. vrk) kuureissa 1–5. GM-CSF-ainetta annettiin 250 µg/m<sup>2</sup>/vrk -annoksina päivittäin 14 vuorokauden ajan 1., 3. ja 5. kuurissa. IL-2-ainetta annettiin yhdessä dinutuksimabin kanssa jatkuvana suonensisäisenä infuusiona neljän päivän ajan 2. ja 4. kuurin 1. viikolla 3,0 MIU/m<sup>2</sup>/vrk -annoksena ja 2. ja 4. kuurin 2. viikolla 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/vrk -annoksena. Kunkin kuudesta kuurista kahden viimeisen viikon aikana sekä vertailu- että dinutuksimabi-immunihoidoryhmän tutkimushenkilöille annettiin myös isotretinoiinia suun kautta 160 mg/m<sup>2</sup>/vrk -annoksena (80 mg/m<sup>2</sup>:n annos kahdesti päivässä).

Tehon ensisijainen tulosmuuttuja oli tutkijoiden arvioima tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS), joka määritettiin ajaksi satunnaistamishetkestä ensimmäiseen uusiutumiseen, sairauden etenemiseen, sekundaariseen pahanlaatuisuuteen tai kuolemaan. Ensisijaisessa hoitoaieanalyysissä (ITT) havaittiin EFS:n paraneminen dinutuksimabi-immunihoidon ja isotretinoiinin antamisen yhteydessä verrattuna pelkkään isotretinoiinihoitoon. EFS:n 2-vuotisarviot olivat 66 % dinutuksimabi-immunihoidoa ja isotretinoiinia saavilla ja 48 % pelkkää isotretinoiinia saavilla log-rank-testin  $p = 0,033$ ), joskaan ero ei saavuttanut välianalyysia varten laaditun ennakkosuunnitelman mukaista muodollista tilastollista merkitystä. Lisäksi kokonaiselossaolo (OS) toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin EFS-analyysia seuraavien 3 vuoden seurannan aikana. Dinutuksimabi-immunihoidoa ja isotretinoiinia saaviksi satunnaisesti valittujen ITT-tutkimushenkilöiden ryhmässä havaittiin merkittävää paranemista verrattuna pelkkää isotretinoiinia saavien

ryhmään. 3 vuoden OS-arviot olivat dinutuksimabi-immuunihoitoa ja isotretinoiinia saavilla 80 % ja pelkkää isotretinoiinia saavilla 67 % (log-rank-testin  $p = 0,0165$ ). Pitkäaikainen kokonaiselossaolo arvioitiin EFS-analyysia seuraavien 5 vuoden seurannan aikana, ja myös siinä havaittiin dinutuksimabi-immuunihoitoa saavien eloonjäämisetu verrattuna pelkkää isotretinoiinia saaviin. 5 vuoden OS-arviot olivat dinutuksimabi-immuunihoitoa ja isotretinoiinia saavilla 74 % ja pelkkää isotretinoiini-hoitoa saavilla 57 % (log-rank-testin  $p = 0,030$ ).

EFS- ja OS-vasteen mukaan jaettujen alaryhmien arviointi osoitti, että potilaat, joilla esiintyi hyvin vähäistä jäännöstautia tai DNA-hyperdiploidiaa tai jotka olivat saaneet puhdistettua luuydintä, eivät välttämättä hyötäneet dinutuksimabi-immuunihoidosta.

### *Immunogeenisyys*

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien yhteydessä, immunogeenisyyden mahdollisuus on olemassa. Eri neuroblastoomatutkimuksiin osallistuneelta 409 tutkimushenkilöltä saadut tiedot sekä saatavana olevat näytteet ihmisen antikimeeristen vasta-aineiden (HACA) määrittämiseen osoittivat, että 71 henkilöä (17 %) kehitti sitovia vasta-aineita ja 15 (4 %) neutraloivan vasta-ainevasteen. Plasman dinutuksimabi-pitoisuudet, erityisesti alimmat tasot, olivat HACA-potilailla tavallisesti normaalia alhaisemmat. Kyseisten vasta-aineiden kehittymisen ja allergisten reaktioiden välillä ei ollut selkeää yhteyttä.

Vasta-aineiden muodostumisen ilmeneminen on suuresti riippuvainen analyysin herkkyydestä ja tarkkuudesta, minkä vuoksi dinutuksimabin vasta-aineiden esiintymisen vertailu muiden tuotteiden vasta-aineiden esiintymiseen voi olla harhaanjohtavaa.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Unituxinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien neuroblastooman hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Dinutuksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa Unituxinia annettiin yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa. Tutkimuksessa 27 korkean riskin neuroblastoomaa sairastavaa lasta (ikä  $3,9 \pm 1,9$  vuotta) sai enintään 5 kuuria Unituxinia suonensisäisenä infuusiona nopeudella  $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$  10–20 tunnin ajan 4 peräkkäisenä vuorokautena 28 vuorokauden välein. Neljännen infuusion jälkeen havaittu keskimääräinen ( $\pm$  keskipolkeama) huippupitoisuus plasmassa oli  $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/ml}$ . Farmakokineettisessä populaatioanalyysissä vakaan tilan jakautumistilavuuden geometriseksi keskiarvoksi arvioitiin 5,2 l.

### Biotransformaatio

Dinutuksimabi on proteiini, jonka odotettu aineenvaihduntapolku on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi ubikvitaaristen proteolyyttisten entsyymien toimesta. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

### Eliminaatio

Puhdistuman geometriseksi keskiarvoksi arvioitiin  $0,025 \text{ l/h}$ , ja arvo kasvoi kehon koon myötä. Terminaaliseksi puoliintumisajaksi arvioitiin  $10 (+ 6)$  vuorokautta.

Kaikille saatavilla oleville kliinisille tiedoille suoritetun farmakokineettisen populaatioanalyysin tulokset viittaavat siihen, että dinutuksimabin eliminaatioon eivät vaikuta potilaan ikä, etninen ryhmä, sukupuoli, samanaikaisesti annetut lääkkeet (IL-2, GM-CSF) eivätkä kapillaarivuoto-oireyhtymä, munuaisten toimintahäiriö tai maksan toimintahäiriö. HACA:n olemassaolo näyttäisi kuitenkin nopeuttavan

dinutuksimabin puhdistumaa noin 60 prosentilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Yleinen toksikologia

Dinutuksimabia (tai hiiren monoklonaalista vasta-ainetta 14.18) on annettu hiirille, kaniineille, rotille ja koirille yhden tai toistetun annoksen kuureina, jotka ylittävät kliinisessä käytössä olevan annostuksen. Huomionarvoisia löydöksiä olivat hoitoon liittyvät maksan haittavaikutukset rotilla (joille oli tunnusomaista sentrilobulaarinen verentungos, epänormaali solunjakautuminen ja perisentraalinen suoni-/interlobulaarinen fibroosi), jotka saattavat liittyä verenkierron häiriöihin, ja hematopoeesin kasvusta kertovat muutokset (korkea retikulosyyttitaso ja/tai verihiutaleiden määrä, hematopoeettisten solujen kohonnut määrä reisi- ja rintalastan luuytimessä ja/tai ekstramedullaarinen hematopoeesi maksassa ja pernassa). Muutosten todettiin olevan vakavuudeltaan hyvin lieviä tai lieviä, ja ne palautuivat aina tai yleisimmin tavalliselle tasolle, kun annostus lopetettiin. CNS-toksisuuden kliinisiä merkkejä ei havaittu.

#### Turvallisuusfarmakologia

Dinutuksimabia annettiin jaavanmakakeille, mistä seurasi vaikutuksia sydän- ja verisuonielimistöille. Vaikutukset koostuivat kohtalaisesta verenpaineen (yksi kolmesta eläimestä) ja sydämen sykkeen (kaksi kolmesta eläimestä) noususta. Suoria vaikutuksia sydänsähkökäyrän mittauksiin tai hengityselimistöön ei havaittu.

#### Muut

Dinutuksimabin kykyä aiheuttaa karsinogeenisuutta, genotoksisuutta tai kehitys- ja lisääntymistoksisuutta ei ole arvioitu ei-kliinisissä tutkimuksissa. Kun uros- ja naarashiirille annettiin dinutuksimabia vähintään 60-kertaisia määriä kliinisten tutkimusten määriin verrattuna, lisääntymiselimille ei aiheutunut haittavaikutuksia.

Tähän mennessä tehtyjen tavanomaisten tutkimusten perusteella saadut ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kyseiset tutkimukset tukevat dinutuksimabin tämänhetkistä 17,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk -annostusta, jossa dinutuksimabia annetaan neljänä peräkkäisenä päivänä viidessä kuukauden mittaisessa kuurissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Histidiini  
Polysorbaatti 20 (E 432)  
Natriumkloridi  
Vesi injektioita varten

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton injektio pullo

18 kuukautta

## Laimennettu liuos

Kemiallinen ja fysikaalinen käyttöstabiilius on osoitettu 24 tunnin ajan käyttöolosuhteissa (alle 25 °C:ssa).

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote tulisi käyttää välittömästi, ellei käytetä avaamis-/sekoitus-/laimennustapaa, joka estää mikrobirtartunnan. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kirkas tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa bromobutyylimäinen tulppa ja alumiininen repäisyseinä. Injektiopullo sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Potilaan annosta (ks. kohta 4.2) varten vaadittava täsmällinen Unituxin-infuusiokonsentraattimäärä on injektioitava pussiin, joka sisältää 100 ml pitoisuudeltaan 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta.

Vaadittava määrä dinutuksimabia vedetään ruiskuun ja ruiskutetaan pussiin, joka sisältää 100 ml pitoisuudeltaan 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta. Liuosta sekoitetaan kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin.

Laimentaminen on suoritettava aseptisissä olosuhteissa. Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote tulisi käyttää välittömästi. Ks. kesto aika laimennuksen jälkeen kohdasta 6.3. Laimennettu infuusioliuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa valmistuksesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Yhdistynyt kuningaskunta  
Puh: +44 (0)1932 664884  
Faksi: +44 (0)1932 573800  
S-posti: druginfo@unither.com

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1022/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa



## **LIITE II**

- A. 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

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

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuutta koskeva ei-interventiotutkimus: Korkean riskin neuroblastoomapotilaiden dinutuksimabin pitkäaikaiskäytön turvallisuusarviointia varten hakijan on suoritettava turvallisuusrekisteritutkimus ja toimitettava sen tulokset. Turvallisuusarvioinnin tulee kattaa keskus- ja ääreishermosto, elinhäiriöiden yleisyys, pitkäaikaisvaikutukset kasvuun ja hormonaaliseen kehitykseen, kuulovauriot, sydäntoksisuus ja eloonjäämistiedot.</p> <p>Tutkimussuunnitelma on toimitettava kolmen kuukauden sisällä komission päätöksestä.</p> <p>Kliinisen tutkimuksen tutkimusraportti on toimitettava</p>	<p>06/2029 mennessä</p>
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus: Tarkempien tietojen saamiseksi Unituxinin turvallisuudesta, immunogeenisuudesta ja vaikutuksesta lääkkeelle altistumiseen hakijan on suoritettava turvallisuustutkimus ja toimitettava sen tulokset.</p> <p>Kliinisen tutkimuksen tutkimusraportti on toimitettava</p>	<p>12/2018 mennessä</p>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

**A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Unituxin 3,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
dinutuksimabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml konsentraattia sisältää 3,5 mg dinutuksimabia.  
Yksi injektiopullo sisältää 17,5 mg dinutuksimabia 5 ml:ssa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Histidiini  
Polysorbaatti 20  
Natriumkloridi  
Vesi injektioita varten

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo  
17,5 mg/5 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 ja kuljeta kylmässä.  
Ei saa jäätyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1022/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Unituxin 3,5 mg/ml steriili konsentraatti  
dinutuksimabi  
Laskimoon laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

17,5 mg/5 ml

**6. MUUTA**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa



Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Unituxin 3,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten dinutuksimabi

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

Toisinaan pakkausselostetta saattaa lukea tätä lääkettä käyttävä nuori henkilö, mutta tavallisimmin lukija on lapsen vanhempi tai huoltaja. Pakkausselosteessa viitataan kuitenkin sekä lukijaan että lääkkeen saajaan sanalla "sinä".

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

#### 1. Mitä Unituxin on ja mihin sitä käytetään

##### Mitä Unituxin on

Unituxin on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena dinutuksimabia. Se kuuluu monoklonaaliset vasta-aineet -nimiseen lääkeryhmään. Nämä vasta-aineet toimivat kehon luonnollisesti tuottamien vasta-aineiden tavoin. Ne auttavat immuunijärjestelmää puolustautumaan tiettyjä soluja, kuten syöpäsoluja, vastaan "tarrautumalla" niihin.

##### Mihin Unituxinia käytetään

Unituxinia käytetään korkean riskin neuroblastooman hoidossa yli 12 kuukauden ja alle 17 vuoden ikäisillä vauvoille, lapsille ja nuorille.

Neuroblastooma on syöpä, joka kehittyy kehon epänormaaleista hermosoluista. Sairaus luokitellaan "korkean riskin" neuroblastoomaksi, jos syöpä on levinnyt kehon eri osiin ja sisältää tietyntyyppisiä soluja. Korkean riskin neuroblastooma uusiutuu muita neuroblastoomia todennäköisemmin hoidon jälkeen.

Unituxinia annetaan syövän uusiutumISRISKIN pienentämiseksi hoidon viimeisessä vaiheessa. Unituxin-hoidolla pyritään poistamaan pieniä syöpäsolujen määriä, joita kehossa voi vielä olla jäljellä kemoterapian, leikkauksen ja autologisen (eli potilaan omasta elimistöstä peräisin olevan) verisolusiirteen jälkeen.

##### Miten Unituxin toimii

Unituxin tunnistaa solun pinnalla olevan GD2-nimisen aineen ja kiinnittyy siihen. GD2 on aine, jota on neuroblastoomasolujen pinnalla. Kun Unituxin kiinnittyy GD2-aineeseen syöpäsoluissa, potilaan immuunijärjestelmä alkaa taistella kyseisiä soluja vastaan ja tappaa niitä.

Unituxinin on osoitettu hidastavan taudin etenemistä tai uusiutumista ja lisäävän eloonjäämistä.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Unituxinia

### Älä ota Unituxinia

- jos olet allerginen dinutuksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan dinutuksimabia.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Unituxinia, jos:

- sinulla on joskus ollut kouristuskohtauksia
- sinulla on maksavaivoja
- veressäsi on alhainen määrä valkosoluja tai verihiutaleita (mikä ilmenee kokeissa)
- sinulla on hengitysvaikeuksia, esim. hengästymistä lepotilassa
- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on jokin infektio.

Jos jokin yllä mainituista kohdista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Unituxinia.

Saatat huomata seuraavia vaikutuksia ensimmäisen Unituxinin käyttökerran yhteydessä ja koko hoitokuurin aikana:

- **Allergiset reaktiot, jotka voivat olla vakavia (anafylaktiset reaktiot) tai muut reaktiot infuusion** – Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat jonkin reaktion infuusion aikana tai sen jälkeen. Reaktiot ovat hyvin yleisiä (esiintyvät yli yhdellä henkilöllä 10:stä). Allergisen reaktion merkkejä voivat olla ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen tai kurkun turpoaminen, huimaus, sydämen sykkeen kiihtyminen tai sydämentykytys, hengästyminen ja hengitysvaikeudet, kuume, pahoinvointi, nivelten kipu ja särky. Kun sinulle annetaan lääkettä, tilaasi valvotaan tarkasti edellä mainittujen oireiden varalta. Sinulle annetaan antihistamiinilääkitys, joka ehkäisee allergisia reaktioita.
- **Kapillaarivuoto-oireyhtymä**, joka johtuu veren ainesosien vuotamisesta pienten verisuonien seinämien läpi – voi aiheuttaa käsien, jalkojen ja kehon muiden osien nopeaa turpoamista, verenpaineen yhtäkkiä laskua, heikotusta ja hengitysvaikeuksia.
- **Kipu** – kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos koet kipua. Kipu on hyvin yleistä hoidon aikana (esiintyy yli yhdellä henkilöllä 10:stä). Sinulle annetaan kivun ehkäisemiseksi ja lievittämiseksi kipulääkettä (esim. parasetamolia, ibuprofeenia tai morfiinia). Ks. lisätietoja kipuhaittavaikutuksista kohdasta 4.
- **Alhainen verenpaine** – voi aiheuttaa huimausta tai pyörtymisen.
- **Silmiin liittyvät ongelmat** – kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat vikaa silmissäsi tai muutoksia näkökyvyssäsi.
- **Veren infektiot** – kerro lääkärille, jos huomaat kuumetta tai vilunväristyksiä tai sinua alkaa heikottaa tai huimata.
- **Hermoston ongelmat** – saatat huomata käsissäsi, käsivarsissasi tai jaloissasi tunnottomuutta, pistelyä tai polttelua, tuntoherkkyyden heikentymistä tai voimattomuutta liikkuessasi (perifeerinen neuropatia).

Ks. luettelo kaikista tunnetuista sivuvaikutuksista kohdasta 4.

## Kokeet ja tarkastukset

Lääkäri ottaa verikokeita ja saattaa suorittaa silmätarkastuksia tämän lääkkeen käytön aikana.

## Muut lääkevalmisteet ja Unituxin

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkkeiksi katsotaan myös kaikki käsikauppa- ja luontaislääkkeet.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos olet äskettäin saanut jotain seuraavista lääkkeistä:

- kortikosteroidi-nimiset lääkkeet – voivat vaikuttaa Unituxinin vaikutukselle tärkeän immuunijärjestelmän toimintaan.
- suonensisäinen immunoglobuliini – tämäntyyppistä lääkettä ei saa käyttää kahteen viikkoon ennen Unituxin-hoitoa eikä vähintään yhteen viikkoon hoidon päättymisen jälkeen.

Jos jokin yllä mainituista kohdista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Unituxinia.

## Raskaus

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Jos sinun on mahdollista tulla raskaaksi etkä käytä ehkäisyä, keskustele asiasta lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- Ehkäisyn käyttöä suositellaan 6 kuukauden ajan tämän lääkkeen käytön lopettamisesta.

## Imetys

- Jos imetät, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- Sinun ei pidä imettää tämän lääkehoidon aikana, sillä tietoa siitä ei ole, kulkeutuuko lääke äidinmaitoon. Suositeltava aika Unituxin-hoidon päättymisestä imetyksen aloittamiseen on 6 kuukautta.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Unituxin aiheuttaa useita haittavaikutuksia, ja ne vaikuttavat ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## Unituxin sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, eli se on olennaisesti natriumiton.

## 3. Miten Unituxinia annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Unituxinia sairaalassa. Lääke annetaan tiputuksena suoneen (eli "suonensisäisenä infuusiona").

Unituxinia käytetään yhdessä kolmen muun lääkkeen kanssa:

- Isotretinoiini
- GM-CSF
- IL-2.

Sinulle annetaan näitä lääkkeitä kuutena kuurina. Kukin kuuri kestää yhden kuukauden. Kaikkia lääkkeitä ei anneta jokaisessa kuurissa.

## Kuinka paljon lääkettä annetaan

Sinulle annetaan Unituxinia viidessä kuudesta kuurista. Suositeltu annos on 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Lääkäri määrittää annoksen kehosi pinta-alan mukaan.

## Kuurit (kuukaudet) 1, 3 ja 5

- Unituxin annetaan tiputuksena suoneen noin 10 tunnin ajan joka päivä neljän päivän ajan.
- GM-CSF annetaan joko injektiona ihon alle tai tiputuksena suoneen joka päivä 14 päivän ajan.
- Sinulle annetaan isotretinoiinia suun kautta otettavaksi kuurin viimeisten 14 päivän ajan.

#### **Kuurit (kuukaudet) 2 ja 4**

- Unituxin annetaan tiputuksena suoneen noin 10 tunnin ajan joka päivä neljän päivän ajan.
- IL-2 annetaan tiputuksena suoneen neljänä päivänä peräkkäin (jatkuvana infuusiona) – kuurin ensimmäisen viikon ensimmäisinä neljänä päivänä ja toisen viikon ensimmäisinä neljänä päivänä.
- Sinulle annetaan isotretinoiinia suun kautta otettavaksi kuurin viimeisten 14 päivän ajan.

#### **Kuuri (kuukausi) 6**

- Sinulle annetaan vain isotretinoiinia suun kautta otettavaksi.

Lääkäri tai hoitaja tarkkailee tilaasi infuusion aikana ja sen jälkeen. Haittavaikutusten riskin vähentämiseksi lääkäri saattaa pidentää Unituxin-infuusion kestoa enintään 20 tuntiin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke – jota annetaan yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa – voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:**

- Allerginen reaktio tai muu reaktio injektiokohdassa – oireita voivat olla ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen tai kurkun turpoaminen, huimaus, sydämen sykkeen kiihtyminen tai sydämentykytys, hengästyminen ja hengitysvaikeudet, kuume, pahoinvointi, nivelten kipu ja särky.
- Käsien, jalkojen ja kehon muiden osien nopea turpoaminen, verenpaineen yhtäkkiäinen lasku, sekava olo ja hengitysvaikeudet (kapillaarivuoto-oireyhtymä).
- Mikä tahansa kipu: kipu vatsassa, kurkussa, rinnassa, kasvoissa, käsissä, jalkaterissä, käsivarsissa tai jaloissa (esim. tunnottomuus, pistely tai polttelu), selässä, niskassa, nivelissä, luissa, lihaksissa, suussa, silmässä tai sukupuolielimissä.

Reaktiot ovat hyvin yleisiä (voivat esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä).

Jos havaitset mitään edellä mainituista vaikutuksista, kerro niistä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

#### **Muihin haittavaikutuksiin, joita sinulla saattaa esiintyä tämän lääkkeen käytön yhteydessä, kuuluvat mm. seuraavat:**

##### **Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voivat esiintyä yli yhdellä henkilöllä 10:stä):

- yskä
- kutina
- ruokahaluttomuus
- ripuli, oksentelu
- alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörtymisen, tai korkea verenpaine
- verikoetulosten poikkeamat, kuten alhainen verihytaleiden määrä, alhainen veren puna- tai valkosolujen määrä, alhainen albumiinitaso (voi aiheuttaa turpoamista ja tehdä olon heikoksi ja väsyneeksi), maksan toiminnan häiriöt, alhainen kalium-, natrium-, kalsium- tai fosfaattitaso tai korkea verensokeritaso

**Yleiset haittavaikutukset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- painonlasku, painonnousu
- vilunväristykset
- päänsärky
- väsymys, ärtyneisyys
- ummetus, verinen uloste
- eri kehon osien hermojen vaurioituminen, mikä voi vaikuttaa liikkumiseen
- näön hämärtyminen, herkkyys valolle, silmien pupillien pysyminen suurina (laajentuneina)
- kyvyttömyys virtsata, veri tai proteiini virtsassa
- kohonnut riski saada infektioita erityisesti laitteista, joita käytetään lääkkeen antamiseen
- veri- tai suoli-infektiot
- iho-ongelmat injektiokohdassa, punoittava ihottuma, jossa on pieniä näppylöitä
- verikoetulosten poikkeamat, kuten magnesiumin tai sokerin alhainen määrä, happojen tai kreatiniinin korkea määrä

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- erikokoiset pupillit
- neste keuhkoissa tai niiden ympärillä
- munuaisten vajaatoiminta
- yliaktiivinen kilpirauhanen
- seerumitauti (allergian tapainen sairaus)
- poikkeava sydänrytmi
- aivojen takaosan turpoaminen (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma) – oireita voivat olla korkea verenpaine, päänsärky, kouristukset, näköaistin tai käytöksen muutokset, uneliaisuus ja väsymys
- epätyypillinen hemolyytis-ureeminen syndrooma (aHUS), joka on verenkiertoelimistöön ja munuaisiin vaikuttava sairaus – oireita voivat olla flunssankaltaiset oireet, jotka eivät häviä, sekavuus, uneliaisuus, ruokahaluttomuus tai tumma virtsa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Unituxinin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2–8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kemiallinen ja fysikaalinen käyttöstabiilius on osoitettu käyttöolosuhteissa (alle 25 °C:ssa). Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai värimuutoksia ennen antamista.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Unituxin sisältää

- Vaikuttava aine on dinutuksimabi. Yksi injektiopullo sisältää 17,5 mg dinutuksimabia 5 ml:ssa. Yksi ml konsentraattia sisältää 3,5 mg dinutuksimabia.
- Muut aineet ovat histidiini, polysorbaatti 20 (E432), natriumkloridi ja vesi injeksiota varten. Ks. lisätietoja natriumista kohdasta 2.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Unituxin on kirkas, väritön neste infuusiota varten, ja se toimitetaan kirkkaassa lasisessa injektiopullossa. Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Yhdistynyt kuningaskunta  
Puh: +44 (0)1932 664884  
Faksi: +44 (0)1932 573800  
S-posti: [druginfo@unither.com](mailto:druginfo@unither.com)

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

#### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Lisäksi sivustolla on linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

<----->

### Annostus ja antotapa

Unituxin on rajoitettu ainoastaan sairaalakäyttöön, ja se on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta syöpähoitojen käytöstä. Lääkkeen saa antaa vain hoitoalan ammattilainen, joka on valmistautunut hoitamaan vakavia allergisia reaktioita, myös anafylaksiaa, ja lääke on annettava ympäristössä, jossa on välittömästi saatavana olevat täydet elvytysvalmiudet.

#### Annostus

Unituxinia annetaan suonensisäisenä infuusiona viitenä kuurina, joissa päiväannos on 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Se annetaan 4.–7. vuorokausina kuureissa 1, 3 ja 5 (kukin kuuri kestää noin 24 vuorokautta) ja 8.–11. vuorokausina kuureissa 2 ja 4 (kukin kuuri kestää noin 28 vuorokautta).

Hoito-ohjelma koostuu dinutuksimabista, GM-CSF:stä, IL-2:sta ja isotretinoiinista, joita annetaan kuuden peräkkäisen kuurin aikana. Hoito-ohjelman yksityiskohtainen annostus on esitelty taulukoissa 1 ja 2.

**Taulukko 1:** Kuurit 1, 3 ja 5: Unituxinin, GM-CSF:n ja isotretinoiinin annostusaikataulu

Vrk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15–24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimabi <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotretinoiini <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Granulosyytti-makrofagikasvutekijä (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/vrk annettuna joko ihonalaisena injektiona (ehdottoman suositeltavaa) tai suonensisäisenä infuusiona 2 tunnin ajan.

<sup>2</sup> Dinutuksimabi: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettuna 10–20 tunnin aikana.

<sup>3</sup> Isotretinoiini: yli 12 kg:n painoisille potilaille: 80 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 160 mg/m<sup>2</sup>/vrk; alle 12 kg:n painoisille potilaille: 2,67 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 5,33 mg/kg/vrk (pyöristä annos lähimpään 10 mg:aan).

**Taulukko 2:** Kuurit 2 ja 4: Unituxinin ja IL-2:n annostusaikataulu; kuurit 2, 4 ja 6: isotretinoiinin annostusaikataulu

Vrk	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12–14	15–28
IL-2 <sup>1</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuksimabi <sup>2</sup>								X	X	X	X		
Isotretinoiini <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukiini-2 (IL-2): 3 MIU/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettuna 96 tunnin aikana vuorokausina 1.–4. ja 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/vrk vuorokausina 8.–11.

<sup>2</sup> Dinutuksimabi: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana suonensisäisenä infuusiona annettuna 10–20 tunnin aikana

<sup>3</sup> Isotretinoiini: yli 12 kg:n painoisille potilaille: 80 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 160 mg/m<sup>2</sup>/vrk; alle 12 kg:n painoisille potilaille: 2,67 mg/kg kahdesti päivässä suun kautta annettuna, yhteensä 5,33 mg/kg/vrk (pyöristä annos lähimpään 10 mg:aan).

Ks. arvioitavien kriteerien luettelo taulukosta 3 ennen kunkin hoitokuurin aloitusta.

**Taulukko 3:** Kliiniset kriteerit, jotka on arvioitava ennen kunkin Unituxin-hoitokuurin aloitusta

<b>Keskushermoston toksisuus</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes keskushermoston toksisuus on laskenut 1. asteelle tai on hävinnyt ja/tai kohtausoireyhtymä on saatu hyvin hallintaan.</li> </ul>
<b>Maksan toimintahäiriö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä ensimmäisen kuurin aloitusta, kunnes alaniiniaminotransferaasin (ALAT) taso on alle 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan (ULN) Siirrä 2.–6. kuurin aloitusta, kunnes ALAT on alle 10 kertaa ULN.</li> </ul>
<b>Trombosytopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes verihiutaleiden määrä on vähintään 20 000/µL.</li> <li>Jos potilaalla on keskushermoston etäpesäkkeitä, siirrä kuurin aloitusta ja anna verihiutaleiden siirtohoitoa, jotta verihiutaleiden määrä saadaan pidettyä vähintään 50 000/µL:ssa.</li> </ul>
<b>Hengityshäiriö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes lepotilan dyspnea on hävinnyt ja/tai perifeerinen happisaturaatio on vähintään 94 % huoneilmassa.</li> </ul>
<b>Munuaisten toimintahäiriö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes kreatiniinipuhdistuma tai glomerulaarinen suodatusnopeus (GFR) on vähintään 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Systeminen infektio tai sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä kuurin aloitusta, kunnes systeminen infektio tai sepsis on hävinnyt.</li> </ul>
<b>Leukopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Siirrä ensimmäisen kuurin aloitusta, kunnes fagosyyttien absoluuttinen määrä (APC) on vähintään 1 000/µL.</li> </ul>

Yllä mainittujen kriteerien lisäksi lääkärin on käytettävä harkintaa potilaan sydän- ja verisuonitoimintojen arvioinnissa.

#### Annostuksen muuttaminen



Taulukko 4 antaa ohjeet GM-CSF:n ja IL-2:n annostusten muuttamiseen tarvittaessa. Jos potilaan tila vastaa kyseisten lääkkeiden lopettamista vaativia kriteerejä, hoitoa voidaan kliinisten tarpeiden mukaan jatkaa isotretinoiinilla.

**Taulukko 4:** Ohjeistus annostuksen muuttamiseen hoidon aiheuttamien haittavaikutusten hallitsemiseksi, kun dinutuksimabia annetaan yhdessä GM-CSF:n, IL-2:n ja isotretinoiinin kanssa.

<b>Allergiset reaktiot</b>	
<i>1. tai 2. aste</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laske infuusionopeus 0,875 mg:aan/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Anna tukihoidoa</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka infuusiota alkuperäisellä nopeudella. Jos alkuperäistä nopeutta ei siedetä, laske nopeus 0,875 mg:aan/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>3. tai 4. aste</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja suonensisäisen GM-CSF:n tai IL-2:n anto välittömästi.</li> <li>Anna tukihoidoa.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos oireet häviävät nopeasti yllä esitettyjen toimenpiteiden avulla, dinutuksimabi-infuusiota voidaan jatkaa nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Käynnistä GM-CSF:n tai IL-2:n anto vasta seuraavana päivänä.</li> <li>GM-CSF-kuurit: anna 50 % tavallisesta GM-CSF-annoksesta seuraavasta päivästä alkaen. Jos potilas sietää sitä, täyttä GM-CSF-annosta voidaan alkaa antaa kyseisen kuurin dinutuksimabi-annostuksen päätyttyä.</li> <li>IL-2-kuurit: anna 50 % tavallisesta IL-2-annoksesta seuraavasta päivästä alkaen ja jatka niin kuurin loppuun saakka.</li> <li>Jos oireet palaavat GM-CSF:n tai IL-2:n antamisen myötä, lopeta GM-CSF:n tai IL-2:n ja dinutuksimabin anto.</li> <li>Jos oireet häviävät seuraavana päivänä, jatka dinutuksimabin antoa siedetyllä nopeudella ilman GM-CSF:a- tai IL-2:a.</li> </ul>
Uusiutuminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö meneillään olevan vuorokauden ajaksi.</li> <li>Jos oireet palaavat saman vuorokauden aikana, jatka lääkkeiden antoa seuraavana päivänä esilääkityksen tuella teho-osasto-oloissa.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pida siedetty dinutuksimabin infuusionopeus samana kaikkien seuraavien kuurien ajan, joilla annetaan GM-CSF:aa tai IL-2:a.</li> </ul>
<b>Anafylaksia</b>	
<i>3. tai 4. aste</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>
<b>Kapillaarivuoto-oireyhtymä</b>	
<i>3. aste (vaikea)</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä dinutuksimabin ja suonensisäisen GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> <li>Anna tukilääkitystä.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka dinutuksimabi-infuusiota nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Anna 50 % tavallisesta GM-CSF- tai IL-2-annoksesta seuraavasta päivästä alkaen kyseisen kuurin viimeiseen dinutuksimabi-annokseen saakka.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos potilas sietä 50-prosenttista GM-CSF- tai IL-2-annosta, aloita niiden anto 50-prosenttisesta annoksesta ja dinutuksimabin anto nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Jos potilas sietää annosta, nosta GM-CSF tai IL-2 täyteen annokseen seuraavana päivänä.</li> <li>Jos potilas ei siedä 50 %:n GM-CSF-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevien GM-CSF-kuurien ajan.</li> <li>Jos potilas ei siedä 50 %:n IL-2-annosta, korvaa IL-2 GM-CSF:llä jäljellä olevien IL-2-kuurien ajan.</li> </ul>
<i>4. aste (hengenvaarallinen)</i>	

Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö kyseisen kuurin ajaksi.</li> <li>Anna tukihoidoa.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos kapillaarivuoto-oireyhtymä ilmeni IL-2-kuurin aikana, korvaa IL-2 GM-CSF:llä jäljellä olevien IL-2-kuurien ajan.</li> <li>Jos kapillaarivuoto-oireyhtymä ilmeni GM-CSF-kuurin aikana, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevien GM-CSF-kuurien ajan.</li> </ul>
<b>Hyponatremia</b>	
<i>4. aste (hengenvaarallinen) - &lt;120 mmol/l asianmukaisesta nestehuollosta huolimatta</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>
<b>Hypotensio</b>	
<i>Oireinen ja/tai systolinen verenpaine alle 70 mmHg tai yli 15 %:n aleneminen lähtöarvosta</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä dinutuksimabin ja suonensisäisen GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> <li>Anna tukihoidoa.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatkadinutuksimabi-infuusiota nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Jos verenpaine pysyy vakaana vähintään 2 tunnin ajan, palauta GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> <li>Jos verenpaine pysyy vakaana vähintään 2 tunnin ajan GM-CSF:n tai IL-2:n annon aloituksen jälkeen, nosta dinutuksimabi-infuusio nopeuteen 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Uusiutuminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö.</li> <li>Kun verenpaine on vakaa, jatkadinutuksimabin antoa nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos verenpaine pysyy vakaana, aloita 50 %:n GM-CSF- tai IL-2-annoksen anto seuraavasta päivästä alkaen.</li> <li>Jos GM-CSF- tai IL-2-aineita annetaan yhdessä dinutuksimabin kanssa, aloita niiden anto 50 %:n annoksena. Jos potilas sietää annosta, nosta täyteen annokseen loppukuurin ajaksi.</li> <li>Jos potilas ei siedä 50 %:n GM-CSF-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevan kuurin ajan.</li> <li>Jos potilas ei siedä 50 %:n IL-2-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevan kuurin ajan.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aloita GM-CSF:n tai IL-2:n anto 50 %:n annoksena, ja jos potilas sietää sitä, nosta seuraavana päivänä täyteen annokseen.</li> <li>Jos potilas ei siedä 50 %:n GM-CSF-annosta, anna pelkkää dinutuksimabia jäljellä olevien GM-CSF-kuurien ajan.</li> <li>Jos potilas ei siedä 50 %:n IL-2-annosta, korvaa IL-2 GM-CSF:llä jäljellä olevien IL-2-kuurien ajan.</li> </ul>
<b>Silmän neurologiset häiriöt</b>	
<i>Laajentunut pupilli ja hidas valorefleksi</i>	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keskeytä dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anna dinutuksimabia nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h ja palauta GM-CSF:n tai IL-2:n anto.</li> </ul>
Uusiutuminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin, GM-CSF:n ja IL-2:n käyttö jäljellä olevien kuurien ajaksi.</li> </ul>
Seuraavat kuurit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jos poikkeavuudet pysyvät vakaina tai paranevat ennen seuraavaa kuuria, anna dinutuksimabia nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h ja GM-CSF- tai IL-2:a täysi annos.</li> <li>Jos potilas sietää hoitoa ilman oireiden pahenemista, anna dinutuksimabia seuraavilla kuureilla nopeudella 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Jos oireet palaavat, lopeta dinutuksimabin, GM-CSF:n ja IL-2:n käyttö jäljellä olevien kuurien ajaksi.</li> </ul>
<b>Seerumitauti</b>	
<i>4. aste (hengenvaarallinen)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>

<b>Systeeminen infektio tai sepsis</b>	
3. tai 4. aste	
Oireiden ilmetessä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö kuurin jäljellä olevien päivien ajaksi.</li> </ul>
Oireiden hävittyä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jatka seuraavia dinutuksimabi- ja GM-CSF- tai IL-2-kuureja hoito-ohjelman mukaisesti.</li> </ul>
<b>Kipu</b>	
4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö.</li> </ul>
<b>Perifeerinen neuropatia</b>	
2. asteen perifeerinen motorinen neuropatia	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>
3. aste (muutoksia aistimuksissa yli 2 viikon ajan, objektiivinen motorinen heikkous) tai 4. aste	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö.</li> </ul>
<b>Epätavallinen hemolyytis-ureeminen oireyhtymä</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lopeta dinutuksimabin ja GM-CSF:n tai IL-2:n käyttö pysyvästi.</li> </ul>

### *Pediatriset potilaat*

Unituxinin turvallisuutta ja tehoa alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

Unituxinia ei saa antaa nopeana injektiona tai boluksena laskimoon.

Valmiste tulee antaa suonensisäisenä infuusiona 10 tunnin ajan. Infuusio aloitetaan nopeudella 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h, jota jatketaan 30 minuutin ajan; sitten siirytään nopeuteen 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h ja jatketaan tällä infuusionopeudella infuusion loppuun saakka, mikäli potilas sietää tämän infuusionopeuden. Infuusion kesto voidaan pidentää enintään 20 tuntiin sellaisten infuusionaikaisten reaktioiden vähentämiseksi, jotka eivät vastaa riittävästi muihin tukitoimiin. Infuusio on lopetettava 20 tunnin jälkeen, vaikka täyttä annosta ei saataisikaan 20 tunnissa annettua.

Esilääkitystä on harkittava aina ennen jokaisen infuusion aloitusta.

Katso ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antoa valmisteyhteenvedon kohdasta 6.6.

### **Vasta-aiheet**

Yliherkkyys (4. asteen) vaikuttavalle aineelle tai valmisteyhteenvedon kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Allergiset reaktiot

Antihistamiinilääkitys (esim. hydroksitsiini tai difenhydramiini) on annettava suonensisäisenä injektiona noin 20 minuuttia ennen jokaisen dinutuksimabi-infuusion aloitusta. On suositeltavaa toistaa antihistamiinilääkitys tarpeen mukaan 4–6 tunnin välein Unituxin-infuusion aikana. Potilaita on tarkkailtava infuusioreaktion oireiden ja löydösten varalta neljä tunnin ajan Unituxin-infuusion päättymisen jälkeen.

Epinefriiniä (adrenaliini) ja hydrokortisonia suonensisäistä antoa varten on oltava dinutuksimabin annon aikana välittömästi saatavana sängyn luona, jotta voidaan hoitaa mahdollisia hengenvaarallisia allergisia reaktioita. On suositeltavaa, että allergisten reaktioiden hoitoon sisältyy hydrokortisoni suonensisäisenä boluksena annettuna sekä adrenaliini suonensisäisenä boluksena annettuna 3–5 minuutin välein klinisen vasteen mukaan.

Allergisen reaktion vakavuuden mukaan infuusionopeutta on laskettava tai hoito lopetettava.

### Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymä on todennäköisempi, kun dinutuksimabia annetaan yhdessä IL-2:n kanssa. Metolatsolin antamista suun kautta tai furosemidin antamista suonensisäisesti suositellaan tarpeen mukaan 6–12 tunnin välein. Lisähappea, hengityksen tukea ja albumiinikorvaushoitoa on käytettävä tarvittaessa kliinisen vasteen mukaan.

Tyypillisiin oireisiin ja löydöksiin kuuluvat hypotensio, yleistynyt ödeema, askites, dyspnea, keuhkoödeema ja akuutti munuaisten vajaatoiminta, johon liittyvät hypoalbuminemia ja hemokonsentraatio.

### Kipu

Voimakasta kipua (3.-4. asteen) ilmenee tavallisimmin ensimmäisen 4-päiväisen dinutuksimabi-kuurin aikana, ja kipu lievenee usein myöhempien kuurien aikana.

Voimakkaan kivun yhteydessä Unituxin-infuusionopeus on laskettava 0,875 mg:aan/m<sup>2</sup>/h. Jos kipua ei saada hallintaan infuusionopeuden laskemisesta ja suurimmasta mahdollisesta tukilääkitysmäärästä huolimatta, Unituxin-hoito on lopetettava.

Parasetamolia tulee antaa suun kautta 20 minuuttia ennen kunkin dinutuksimabi-infuusion aloitusta ja uudelleen tarvittaessa 4–6 tunnin välein. Parasetamolin säännöllistä, 4–6 tunnin välein toistuvaa antamista suositellaan IL-2:n samanaikaisen annon yhteydessä. Jos potilaalla on jatkuvaa kipua, ibuprofeenia annetaan suun kautta 6 tunnin välein parasetamoliannosten välillä. Ibuprofeenia ei saa antaa, jos on merkkejä trombosytopeniasta, verenvuodosta tai munuaisten toimintahäiriöstä.

Opioidin, esim. morfiinisulfaatin, antamista suonensisäisenä infuusiona suositellaan ennen kunkin dinutuksimabi-infuusion aloitusta, ja suonensisäistä infuusiota suositellaan jatkamaan hoidon aikana ja 2 tuntia sen päättymisen jälkeen. Kivun hoitoon suositellaan lisäksi dinutuksimabi-infuusion aikana tarvittaessa lisäopioidiannoksen antamista suonensisäisenä boluksena kerran 2 tunnissa. Jos potilas ei siedä morfiinia, voidaan käyttää fentanyyliä tai hydromorfonia.

Lidokaiinia voidaan antaa suonensisäisenä infuusiona (2 mg/kg 50 ml:ssa 0,9-prosenttista natriumkloridia) 30 minuutin ajan ennen kunkin dinutuksimabi-infuusion aloitusta ja jatkaa suonensisäisenä infuusiona nopeudella 1 mg/kg/h enintään 2 tuntiin saakka hoidon päättymisestä. Lidokaiini-infuusio on lopetettava, jos potilaalle tulee huimausta, perioraalista tunnottomuutta tai tinnitusta.

Gabapentiiniä voidaan antaa morfiiniesilääkityksen aloituksen aikaan suun kautta otettavana 10 mg/kg/vrk -annoksena. Annostusta voidaan kasvattaa merkittävästi (enintään 60 mg/kg/vrk tai 3600 mg/vrk), jos kivunhoito sitä vaatii.

### Hypotensio

Laskimoon annettavaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektionestettä (10 ml/kg) on annettava yhden tunnin ajan juuri ennen dinutuksimabi-infuusiota. Hypotensiotapauksessa natriumkloridiannos voidaan toistaa tai potilaalle voidaan antaa albumiinia tai pakattuja punasoluja suonensisäisesti kliinisen tarpeen mukaan. Vasopressorihoidon antamista suositellaan myös tarvittaessa riittävän perfuusiopaineen palauttamiseksi.

### Silmän neurologiset häiriöt

Silmähäiriöitä voi ilmetä erityisesti toistuvien kuurien yhteydessä. Oireet häviävät tavallisesti ajan myötä. Potilaille on suoritettava silmätarkastus ennen hoidon aloitusta, ja näköä on tarkkailtava muutosten varalta.

### Maksan toimintahäiriö

Maksan toiminnan säännöllistä seurantaa suositellaan dinutuksimabi-immunihoidon aikana.

### Systemiset infektiot

Potilaille on tavallisesti keskuslaskimokatetri *in situ*, ja aikaisemmasta ASCT:stä johtuen heidän immuunivasteensa on todennäköisesti heikentynyt, minkä vuoksi hoitoon liittyy systeemisen infektion riski. Potilaille ei saa olla systeemisen infektion merkkejä, ja havaittu infektio on saatava hallintaan ennen hoidon

aloitusta.

#### Laboratoriokoetulosten poikkeavuudet

Unituxinia saavilla potilailla on ilmoitettu poikkeavia elektrolyyttikoetuloksia. Elektrolyyttitasoja on tarkkailtava päivittäin Unituxin-hoidon yhteydessä.

#### Epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Hemolyyttis-ureemista oireyhtymää on ilmoitettu ilman dokumentoitua infektiota ja seurauksina munuaisten toimintahäiriötä, elektrolyyttipoikkeavuuksia, anemiaa ja hypertensiota. Oireyhtymää on hoidettava tukitoimilla, joihin kuuluvat nestetasapainon, elektrolyyttipoikkeavuuksien, hypertension ja anemian hallinta.

#### Natriuminsaanti

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, eli se on olennaisesti natriumiton.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa