

I LISA
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

Dinutuximab beta Apeiron 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml kontsentraati sisaldab 4,5 mg beetadinutuksimabi.
Üks vial sisaldab 20 mg beetadinutuksimabi 4,5 ml lahuses.

Beetadinutuksimab on kimäärne inimese/hiire monoklonaalne IgG1 antikeha, mis on valmistatud imetaja rakuliinis (CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat
Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dinutuximab beta Apeiron on näidustatud kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi ja kellele on siiratud tüvirakud, samuti patsientidel, kellel on anamneesis taastekkinud või refraktoorne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma. Enne taastekkinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil.

Patsientidel, kellel on anamneesis taastekkinud/refraktoorne haigus, ja patsientidel, kellel esmavaliku raviga ei ole saavutatud täielikku ravivastust, tuleb Dinutuximab beta Apeironi kombineerida interleukiin-2-ga (IL-2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dinutuximab beta Apeironi tohib kasutada ainult haiglas ja seda võib manustada onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalve all. Ravimit tohib manustada tervishoiutöötaja, kes on saanud ettevalmistuse raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia, raviks keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused.

Annustamine

Ravi Dinutuximab beta Apeironiga koosneb viiest järjestikusest ravikuurist, millest iga pikkuseks on 35 päeva. Individuaalne annus määratakse kehapindala alusel ja selleks on kokku 100 mg/m² ühe ravikuuri kohta.

Ravimit on võimalik manustada kahe annustamisskeemi abil:

- püsiinfusioonina iga ravikuuri esimese kümne päeva vältel (kokku 240 tundi) ööpäevases annuses 10 mg/m²; või
- 8-tunnise päevase infusioonina annuses 20 mg/m² iga ravikuuri esimesel viiel päeval.

Kui Dinutuximab beta Apeironi kombineeritakse IL-2-ga, siis tuleb seda manustada nahaaluse süstena 6 × 10⁶ RÜ/m² ööpäevas kahel viiest järjestikusest päevast koosneval perioodil, mis teeb koguannuseks 60 × 10⁶ RÜ/m² ravikuuri kohta. Esimest viiepäevast ravikuuri tuleb alustada 7 päeva enne beetadinutuksimabi esimest infusiooni ja teist viiepäevast ravikuuri tuleb alustada samal ajal koos beetadinutuksimabi infusiooniga (iga beetadinutuksimabi ravikuuri 1. kuni 5. päeval).

Enne iga ravikuuri alustamist tuleb hinnata järgmisi kliinilisi näitajaid ja ravi alustamine tuleb kuni allpool toodud väärtuste saavutamiseni edasi lükata:

- pulssoksümeetria näit > 94% ruumiõhu hingamisel;
- piisav luuüdi funktsioon: neutrofiilide absoluutarv ≥ 500/μl, trombotsüütide arv ≥ 20 000/μl, hemoglobiin > 8,0 g/dl;
- piisav maksafunktsioon:alaniini aminotransferaas (ALAT) / aspartaadi aminotransferaas (ASAT) < 5 korda üle normi ülempiiri (ULN);
- piisav neerufunktsioon: kreatiniini kliirens või glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GRF) > 60 ml/min/1,73 m².

Beetadinutuksimabi annuse kohandamine

Sõltuvalt beetadinutuksimabi kõrvaltoimete raskusastmest arsti hinnangu järgi võidakse patsientide annust 50% võrra vähendada või infusioonid ajutiselt katkestada. Sellest tulenevalt võidakse kas infusiooniperioodi pikendada või kui patsient talub, siis infusioonikiirust suurendada kuni 3 ml/h (püsiinfusiooni korral), et manustada koguannus.

Soovitused beetadinutuksimabi annuse kohandamiseks

Kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi kohandamine
Ükskõik milline	1.–2. raskusaste	Vähendage infusioonikiirust 50% võrra. Pärast kõrvaltoime möödumist taastage algne infusioonikiirus.
Ülitundlikkusreaktsioon	nt hüpotensioon	Katkestage infusioon ja manustage toetavat ravi. Pärast kõrvaltoime möödumist taastage algne infusioonikiirus.
Pupilli laienemine, millega kaasneb aeglane valgusrefleks +/- fotofobia		Katkestage infusioon. Pärast kõrvaltoime möödumist taasalustage manustamist 50% väiksema infusioonikiirusega.
Ükskõik milline	≥ 3. raskusaste	Katkestage infusioon ja manustage toetavat ravi. Kui kõrvaltoime möödub või kui selle raskusaste langeb 1. kuni 2. raskusastmeni, taasalustage manustamist 50% väiksema infusioonikiirusega. Pärast kõrvaltoime möödumist taastage algne infusioonikiirus.
	Kõrvaltoime kordumine	Lõpetage infusioon. Taasalustage manustamist järgmisel päeval, kui kõrvaltoime on möödunud.
Ülitundlikkusreaktsioon	nt bronhospasm, angioödeem	Katkestage kohe infusioon ja

on		alustage kohase raviga (vt lõik 4.4). Taasalustage ravi järgmise ravikuuri ajal.
Kapillaarlekke sündroom		Katkestage infusioon ja manustage toetavat ravi. Kui kõrvaltoime möödub või kui selle raskusaste langeb 1. kuni 2. raskusastmeni, taasalustage manustamist 50% väiksema infusioonikiirusega.

Ravi beetadinuksamabiga tuleb jäävalt lõpetada järgmiste toksilisusnähtude ilmnemisel:

- 3. või 4. raskusastme anafülaksia;
- pikaajaline 2. raskusastme perifeerne motoorne neuropaatia;
- 3. raskusastme perifeerne neuropaatia;
- 3. raskusastme nägemise toksilisus;
- 4. raskusastme hüponatreemia (< 120 mEq/l) vaatamata kohasele vedeliku manustamisele;
- korduv või 4. raskusastme kapillaarlekke sündroom (vajab toetavat ventilaatorravi).

Neeru- ja maksakahjustus

Andmed neeru- ja maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Dinutuximab beta Apeironi ohutus ja efektiivsus alla 12-kuulistel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Dinutuximab beta Apeiron on ette nähtud manustamiseks intravenoosse infusioonina. Ravimi lahust tuleb manustada perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu. Teisi intravenoosselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada eraldi veenitee kaudu (vt lõik 6.6).

Püsiinfusiooni korral manustatakse ravimi lahust infusioonpumba abil kiirusega 2 ml/h (48 ml ööpäevas).

8-tunnise päevase infusiooni korral manustatakse ravimi lahust kiirusega umbes 13 ml/h.

Enne iga infusiooni alustamist tuleb alati kaaluda premedikatsiooni vajadust (vt lõik 4.4).

Ravimipreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Äge 3. või 4. raskusastme või laialtlevik krooniline siirik peremehe vastu haigus (*graft-versus-host disease*, GvHD).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Valu

Ravi alguses tekib tavaliselt neuropaatiline valu, mistõttu on enne iga beetadinuksamabi infusiooni vajalik kasutada premedikatsiooni analgeetikumidega, sealhulgas intravenoosete opioididega. Valu raviks on soovitatav kasutada kolmikrivi mitteopioidsete analgeetikumide (WHO juhiste järgi), gabapentiini ja opioididega. Ravimite individuaalsed annused võivad väga suures ulatuses varieeruda.

Mitteopioidsed analgeetikumid

Mitteopioidseid analgeetikume (näiteks paratsetamool või ibuprofeen) tuleb ravi ajal pidevalt kasutada.

Gabapentiin

Ettevalmistavat ravi gabapentiiniga tuleb alustada 3 päeva enne beetadinutuksimabi infusiooni annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Järgmisel päeval suurendatakse gabapentiini annus 2×10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas suukaudselt ja päeval enne beetadinutuksimabi infusiooni ning järgmisteks päevadeks annuseni 3×10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas suukaudselt. Gabapentiini maksimaalne ühekordne annus on 300 mg. Antud annustamisskeemi tuleb kasutada nii kaua, kuni patsient ravi vajab.

Suukaudse gabapentiini kasutamine tuleb järk-järgult lõpetada pärast morfiini intravenoosse infusiooni lõpetamist, aga kõige hiljem pärast beetadinutuksimabi infusioonravi lõpetamist.

Opioidid

Opioidravi on beetadinutuksimabi kasutamise korral tavapraktika. Esimesel infusioonipäeval ja esimese ravikuuri korral tuleb tavaliselt kasutada suuremat annust kui järgmistel infusioonipäevadel ja ravikuuridel.

- Enne morfiini intravenoosse püsiinfusiooni alustamist tuleb 2 tundi enne beetadinutuksimabi infusiooni alustada morfiini boolusinfusiooniga kiirusega 0,02...0,05 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.
- Beetadinutuksimabi infusiooni ajal on soovitatav annustamiskiirus 0,03 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.
- Beetadinutuksimabi päevaste infusioonide korral tuleb morfiini infusiooni vähendatud kiirusega (näiteks 0,01 mg/kg kehakaalu kohta tunnis) jätkata veel 4 tunni vältel pärast beetadinutuksimabi infusiooni lõppu.
- Püsiinfusiooni korral võib sõltuvalt patsiendi valuaistingust olla võimalik lõpetada morfiini kasutamine viie päeva jooksul, vähendades progresseeruvalt morfiini annustamiskiirust (näiteks 0,02 mg/kg kehakaalu kohta tunnis, 0,01 mg/kg kehakaalu kohta tunnis, 0,005 mg/kg kehakaalu kohta tunnis).
- Kui morfiini püsiinfusioon on vajalik kauem kui viis päeva, siis tuleb annust pärast viimast beetadinutuksimabi infusiooni päeva järk-järgult vähendada 20% võrra päevas.

Pärast intravenoosse morfiinravi lõpetamist võib tugeva neuropaatilise valu olemasolul vajaduse korral manustada suukaudselt morfiinsulfaati (0,2...0,4 mg/kg kehakaalu kohta iga 4...6 tunni tagant). Mõõduka tugevusega neuropaatilise valu korral võib kasutada suukaudset tramadooli.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Vaatamata premedikatsiooni kasutamisele võivad tekkida rasked infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom ning anafülaktilised ja ülitundlikkusreaktsioonid. Raske infusiooniga seotud reaktsiooni, sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroomi korral tuleb ravi beetadinutuksimabiga kohe katkestada ja alustada vajaduse korral erakorralise raviga.

Tsütokiini vabanemise sündroom avaldub sageli minutite või tundide jooksul pärast esimest infusiooni ja seda iseloomustavad süsteemsed sümptomid, nagu palavik, hüpotensioon ja urtikaaria.

Anafülaktilised reaktsioonid võivad tekkida mõni minut pärast beetadinutuksimabi esimese infusiooni alustamist ning nendega kaasnevad sageli bronhospasm ja urtikaaria.

Premedikatsioon

Umbes 20 minutit enne iga beetadinutuksimabi infusiooni alustamist tuleb premedikatsiooniks manustada intravenoosse süstina antihistamiini (näiteks difenhüdramiini). Antihistamiini manustamist on dinutuksimabi infusiooni ajal soovitatav vajaduse korral korrata iga 4...6 tunni tagant.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida anafülaksia ja allergiliste reaktsioonide suhtes, eriti esimese ja teise ravikuuri ajal.

Ülitundlikkusreaktsioonide ravi

Beetadinutuksimabi manustamise ajal peavad eluohtlike allergiliste reaktsioonide raviks koheseks kasutamiseks käepärast olema intravenoosne antihistamiin, epinefriin (adrenaliin) ja prednisoloon intravenoosseks manustamiseks. Selliste reaktsioonide raviks soovitatakse manustada prednisolooni intravenoosse boolusannusena ja epinefriini intravenoosse boolusannusena vajaduse korral iga 3...5 minuti tagant kliinilise ravivastuse alusel. Bronhiaalsete ja/või pulmonaalsete ülitundlikkusreaktsioonide korral on soovitatav epinefriini (adrenaliini) inhalatsioon, mida tuleb kliinilise ravivastuse alusel korrata iga 2 tunni tagant.

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroomi iseloomustab veresoonte toonuse kadumine ning verevalkude ja vedeliku ekstravasatsioon ekstravaskulaarsesse ruumi. Kapillaarlekke sündroom tekib tavaliselt tundide jooksul pärast ravi alustamist, samas kui kliinilised sümptomid (st hüpotensioon, tahhükardia) tekivad 2...12 tunni möödudes. Vajalik on vereringe ja hingamisfunktsiooni hoolikas jälgimine.

Silma neuroloogilised kahjustused

Beetadinutuksimabi seondumisel nägemisnärvi rakkudega võivad tekkida silma kahjustused. Prillidega korrigeeritava nägemise akommodatsioonivõime halvenemise korral ei ole vaja annust kohandada, kui seda peetakse talutavaks. Ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib 3. raskusastme nägemise toksilisus (st mittetäielik nägemise kadu toksilisuse skaala alusel). Mis tahes silmaprobleemide korral tuleb patsient kohe suunata oftalmoloogi juurde.

Perifeerne neuropaatia

Dinutuximab beta Apeironi kasutamisel on aeg-ajalt teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enam kui neli päeva kestvaid motoorse või sensoorse neuropaatia juhte tuleb hinnata, et vältida mittepõletikulised juhud, mis on tingitud näiteks haiguse progresseerumisest, infektsioonist, metaboolsetest sündroomidest ja samal ajal kasutatavatest ravimitest.

Patsientidel, kellel tekib objektiivselt sedastatav pikaajaline nõrkus, mida saab seostada beetadinutuksimabi manustamisega, tuleb ravi jäävalt lõpetada. Mõõduka raskusega (2. raskusaste) neuropaatiaga (motoorne koos sensoorsega võim ilma) patsientidel tuleb ravi katkestada ja ravi võib taasalustada alles pärast neuroloogiliste sümptomite möödumist.

Süsteemsed infektsioonid

Varem saadud ravi tõttu võib patsientidel tõenäoliselt esineda immuunpuudulikkus. Et patsientidel kasutatakse tavaliselt *in situ* tsentraalveeni kateetrit, siis on neil risk süsteemse infektsiooni tekkeks. Patsientidel ei tohi esineda süsteemsele infektsioonile viitavaid nähte ja mis tahes kindlaks tehtud infektsioon peab olema enne ravi alustamist kontrolli all.

Hematoloogiline toksilisus

Dinutuximab beta Apeironi kasutamisel on teatatud hematoloogilise toksilisuse juhtudest, nagu erütropeenia, trombotsütopeenia või neutropeenia. 4. raskusastme toksilisuse korral, mis enne järgmise ravikuuri alustamist on langenud vähemalt 2. raskusastme toksilisuseni või algtaseme väärtustele, ei ole vaja annust kohandada.

Laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded

Soovitatav on regulaarselt jälgida maksafunktsiooni näitajaid ja elektrolüütide sisaldust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ei saa välistada kaudset CYP aktiivsuse vähenemise riski tulenevalt TNF- α ja IL-6 suuremast sisaldusest ja sellest tulenevalt koostoimeid samal ajal manustatavate ravimitega.

Kortikosteroidid

Immunosupressiivsest toimest tulenevalt ei ole soovitatav samaaegne ravi kortikosteroididega alates 2 nädalat enne esimest ravikuuri kuni 1 nädal pärast viimast ravikuuri beetadinutuksimabiga, välja arvatud eluohtlike seisundite korral.

Vaktsineerimised

Ravi ajal beetadinutuksimabiga ja kuni kümme nädalat pärast viimast ravikuuri tuleb vältida vaktsineerimisi, arvestades beetadinutuksimabi põhjustatud immuunstimulatsiooni ja võimalikku neuroloogilise toksilisuse riski.

Intravenoosne immunoglobuliin

Intravenoosse immunoglobuliini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, sest see võib mõjutada beetadinutuksimabist sõltuvat rakulist tsütotoksilisust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed rasedate kohta puuduvad. Katseloomade andmed teratogeensuse või embrüotoksilisuse kohta puuduvad. Beetadinutuksimabi sihtmärk (GD2) on ekspresseeritud närvikoos, eelkõige embrüofetaalse arengu perioodil, ja võib läbida platsentat; seetõttu võib Dinutuximab beta Apeiron rasedatele manustamisel kahjustada loodet.

Dinutuximab beta Apeironi ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Andmed imetavate naiste kohta puuduvad. Ei ole teada, kas beetadinutuksimabi eritub inimese rinnapiima. Ravi ajal Dinutuximab beta Apeironiga ja 6 kuu vältel pärast viimase annuse manustamist ei tohi last imetada.

Fertiilsus

Beetadinutuksimabi toimed inimese fertiilsusele ei ole teada. Spetsiaalseid fertiilsuse uuringuid ei ole katseloomadel läbi viidud, ent merisigadel ja *Cynomolgous* makaakidel tehtud toksilisuse uuringutes ei täheldatud kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

Dinutuximab beta Apeironi ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid meetodeid. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav kasutada rasestumisvastast meetodit 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist beetadinutuksimabiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Beetadinutuksimab mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal beetadinutuksimabiga ei tohi patsiendid käsitseda masinaid ega juhtida autot.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Beetadinutuksimabi ohutust on hinnatud 514 patsiendil, kellel oli tegemist kõrgriskiga ja taastekkinud/refraktoorse neuroblastoomiga ja kes said ravimit kas püsiinfusioonina (98 patsienti) või korduvate päevaste infusioonidena (416 patsienti). Enamikul patsientidest kombineeriti beetadinutuksimabi 13-cis-retinoidhappega (isotretinoiin) ja 307 patsiendil IL-2-ga.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid pürekсія (88%) ja valu (77%), mis tekkisid vaatamata analgeetikumide kasutamisele. Muud sagedad kõrvaltoimed olid ülitundlikkus (63%), oksendamine (57%), kõhulahtisus (51%), kapillaarlekke sündroom (40%) ja hüpotensioon (39%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on kokku võetud alljärgnevas tabelis. Kõrvaltoimed on esitatud MeDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (sealhulgas pneumoonia, nahainfektsioon, herpesviiruse infektsioon, müeliit, entsefalomüeliit), meditsiinivahendiga seotud infektsioon	sepsis	
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia	lümfopeenia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, eosinofiilia
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus, tsütokiinide vabanemise sündroom	anafülaktiline reaktsioon	seerumtõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	vedelikupeetus	söögiisu vähenemine, hüpoalbumineemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon	
Psühhiaatrilised häired		erutus, ärevus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	perifeerne neuropaatia, krampihood, paresteesiad, pearinglus, tremor	Koljuõõnesisese rõhu tõus, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom
Silma kahjustused	müdriaas, pupillotoonia, silma turse (silmalaud, silmaümbrus)	oftalmopleegia, papilli turse, akommodatsioonihäire, ähmane nägemine, fotofoobia	
Südame häired	tahhükardia	südamepuudulikkus, südame vasaku vatsakese düsfunktsioon, perikardi efusioon	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon, kapillaarlekke sündroom	hüpertensioon	hüpovoleemiline šokk, veno-oklusivne haigus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hüpoksia, köha	bronhospasm, düspnoe, hingamispuudulikkus, kopsuinfiltatsioon, kopsuturse, pleuraefusioon, tahhüpnöe, larüngospasm	

Seedetrakti häired	oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit	iiveldus, huulte turse, astsiit, kõhu paisumine, iileus, huulte kuivus	enterokoliit
Maksa ja sapiteede häired			hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	kihelus, lööve, urtikaaria	dermatiit (sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit), punetus, naha kuivus, ülemäärane higistamine, täppverevalumid, fotosensitiivsusreaktsioon	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihasspasmid	
Neerude ja kuseteede häired		oliguuria, uriinipeetus, hüperfosfaatuuria, hematuuria, proteiinuuria	neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	pürektsia, külmavärinad, valu*, perifeerne ödeem, näo turse	süstekoha reaktsioon	
Uuringud	kehakaalu tõus, transaminaaside sisalduse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	kehakaalu langus, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine, hüpertrigütserideemia, aktiveeritud osalise trombotoplastiini aja pikenemine, protrombiini aja pikenemine, trombiini aja pikenemine	

*hõlmab kõhuvalu, jäsemevalu, lihaskoe valu, rindkerevalu, liigesevalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Kõige sagedamad ülitundlikkusreaktsioonid olid hüpotensioon (39%), urtikaaria (18%) ja bronhospasm (4%). 32% patsientidest teatas samuti tsütokiinide vabanemise sündroomist. Rasked anafülaktilised reaktsioonid tekkisid 3,5% patsientidest.

Valu

Valu tekib tüüpiliselt beetadiinutuksimabi esimese infusiooni ajal ja väheneb järgmiste ravikuuride vältel. Kõige sagedamini teatasid patsiendid kõhuvalust, jäsemevalust, seljavalust, rindkerevalust või liigesevalust.

Kapillaarlekke sündroom

Üldkokkuvõttes oli 10% juhtudest kapillaarlekke sündroom raske (3. kuni 4. raskusaste) ja nende esinemissagedus vähenes ravikuuride vältel.

Silmaprobleemid

Nendeks olid prillidega korrigeeritava nägemise akommodatsioonivõime halvenemine, aga ka müdriaas (13%), ähmane nägemine (3%) või fotofoobia (3%), mis ravi lõpetamisel tavaliselt möödusid. Teatati ka rasketest nägemise kahjustustest, sealhulgas oftalmopleegiast (2%) ja silmanärvi atroofiast.

Perifeerne neuropaatia

Teatatud on nii motoorsest kui ka sensoorsest perifeersest neuropaatiast, üldkokkuvõttes 9% patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest olid 1. kuni 2. raskusastme kõrvaltoimed ja mööduva iseloomuga.

Ohutusprofiil koos IL-2-ga või ilma

Dinutuximab beta Apeironi kombineerimine IL-2-ga suurendab kõrvaltoimete tekkeriski võrreldes Dinutuximab beta Apeironi kasutamisega ilma IL-2-ta esmajoones selliste kõrvaltoimete osas nagu pürektsia (92% vs. 79%), kapillaarlekke sündroom (50% vs. 25%), beetadinutuksimabiga seotud valu (75% vs. 63%), hüpotensioon (43% vs. 26%) ja perifeerne neuropaatia (14% vs. 7%).

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

Beetadinutuksimabi üleannustamisest ei ole teatatud.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja vajaduse korral rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC

Toimemehhanism

Beetadinutuksimab on monoklonaalne kimäärne IgG1 antikeha, mis seondub spetsiifiliselt disialogangliosiid 2 (GD2) süsivesinikrühmaga, mis on üleekspresseeritud neuroblastoomirakkude pinnal.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et beetadinutuksimab seondub neuroblastoomi rakuliinidega, mis teadaolevalt ekspresseerivad GD2-e, ja kutsub esile nii komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) kui ka antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Inimese efektorrakkude, sealhulgas perifeerse vere mononukleaarsete rakkude ja tervelt inimdoonorilt pärit granulotsüütide juuresolekul on leitud, et beetadinutuksimab vahendab annusest sõltuvalt mitme inimese neuroblastoomi ja melanoomi rakuliini lüüsimist. Lisaks sellele on *in vivo* uuringud näidanud, et beetadinutuksimab võib hiire süngeenses maksametastaasi mudelis inhibeerida maksametastaase.

Beetadinutuksimabiga seotud neurotoksilisus on tõenäoliselt tingitud mehaanilise allodüünia esilekutsumisest, mis võib tuleneda beetadinutuksimabi reageerimisest perifeersete närvikiudude ja müeliini pinnal oleva GD2 antigeeniga.

Kliiniline efektiivsus

Beetadinutuksimabi efektiivsust on hinnatud randomiseeritud kontrollitud uuringus, milles võrreldi beetadinutuksimabi manustamist koos IL-2-ga või ilma taastekkinud/refraktoorse kõrgriski neuroblastoomiga patsientide esmavaliku ravis kahes ühe ravirühmaga uuringus.

Taastekkinud ja refraktoorse haigusega patsiendid

Ravimi eriloaga kasutamise programmis (1. uuring) said 54 patsienti beetadinutuksimabi annuses 10 mg/m² ööpäevas kümnepäevase püsiinfusioonina ja viienädalase ravikuurina samal ajal koos subkutaanse IL-2-ga (6 × 10⁶ RÜ/m² ööpäevas, mida manustati iga ravikuuri 1. kuni 5. päeval ja 8. kuni 12. päeval) ja millele järgnes suukaudne ravi 13-cis-retinoidhappega (160 mg/m² ööpäevas 14 päeval ravikuuri kohta). Sama raviskeemi kasutati II faasi uuringus (2. uuring), milles osales 44 patsienti.

Nimetatud uuringutes osalenud kokku 98 patsiendist oli 40 patsiendil primaarne refraktoorne neuroblastoom ja 49 patsiendil taastekkinud neuroblastoom ning veel 9 patsienti kaasati uuringusse pärast esmavaliku ravi. Patsientidest 61 olid poisid ja 37 tüdrukud vanuses 1...26 eluaastat (mediaan 5 eluaastat). Enamikul oli haiguse esmasel diagnoosimisel tegemist 4. staadiumi haigusega rahvusvahelise neuroblastoomi staadiumite süsteemi (INSS) kohaselt ilma MYCN-i onkogeeni võimendumiseta (16% uuritavatest oli tegemist MYCN-i võimendumisega kasvajaga ja 14% patsientide kohta vastav teave puudus). Enamik taastunud haigusega patsientidest kaasati uuringusse pärast nende esimest retsidiivi ja mediaanaeg diagnoosimisest kuni esimese retsidiivini oli umbes 14 kuud. Haiguse raviks enne immuunravi oli intensiivne keemiaravi skeem, millele järgnes autoloogiliste tüvirakkude siirdamine (ASCT), kiiritusravi ja kirurgiline ravi. Uuringu algtasemel oli 72 patsiendil tegemist mõõdetava haigusega ja 26 patsiendil ei olnud kindlaks tehtavat haigust.

Elumuse määrad (sünnimusevaba elumus, üldine elumus) on haiguse tüüpide kaupa esitatud tabelis 1. Üldine ravivastuse määr (täielik ravivastus pluss osaline ravivastus) oli algtasemel haiguse tunnustega patsientidel 36% (95% usaldusvahemik [25; 48]) ja see oli soodsam refraktoorse haigusega patsientidel (41% [23; 57]) kui taastekkinud haigusega patsientidel (29% [15; 46]).

Tabel 1. Sünnimusevaba elumuse ja üldise elumuse määrad taastunud ja refraktoorse haigusega patsientidel

		1. uuring N = 29	2. uuring N = 19	1. uuring N = 15	2. uuring N = 25
		Taastekkinud haigusega patsiendid		Refraktoorse haigusega patsiendid	
Sünnimusevaba elumus	1 aasta	45%	42%	58%	60%
	2 aastat	31%	37%	29%	56%
Üldine elumus	1 aasta	90%	74%	93%	100%
	2 aastat	69%	42%	70%	78%

Esmavaliku ravi patsiendid, kellele siirati autoloogilised tüvirakud

3. uuringusse kaasati kõrgriski neuroblastoomiga patsiendid pärast seda, kui nad olid saanud sissejuhatavat keemiaravi, millega saavutati vähemalt osaline ravivastus. Seejärel said nad müeloablatiivset ravi ja neile siirati tüvirakud. Uuringusse ei kaasatud progresseeruva haigusega patsiente. Beetadinutuksimabi manustati viiel järjestikusel päeval annuses 20 mg/m² ööpäevas 8-tunnise intravenoosse infusioonina ja viienädalase ravikuurina koos 13-cis-retinoidhappega ning koos subkutaanse IL-2-ga või ilma sama annustamisskeemi järgi kui eelmistes uuringutes.

Uuringusse randomiseeriti ja said ravi kokku 370 patsienti. Patsientidest oli 64% meessoost ja 36% naissoost mediaanvanusega 3 eluaastat (0,6...20 eluaastat); 89% oli tegemist INSS-i 4. staadiumi kasvajaga ning MYCN-i võimendumisega oli tegemist 44% juhtudest. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 3 aasta sünnimusevaba elumus ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elumus. Tabelites 2 ja 3 on esitatud sünnimusevaba elumuse ja üldise elumuse määrad sõltuvalt haiguse tunnustest algtasemel.

Patsientidel, kellel algtasemel haiguse tunnused puudusid, ei parandanud IL-2 lisamine sünnimusevaba elumust ega üldist elumust.

Tabel 2. Sündmusvaba elumuse ja üldise elumuse määrad [95% usaldusvahemik] patsientidel, kellel algtasemel haiguse tunnused puudusid (täielik ravivastus algele ravile).

Efektiivsus	Ilma IL-2-ta N = 104			Koos IL-2-ga N = 107		
	1 aasta	2 aastat	3 aastat	1 aasta	2 aastat	3 aastat
Sündmusvaba elumus	77% [67; 84]	67% [57; 75]	62% [51; 71]	73% [63; 80]	70% [60; 77]	66% [56; 75]
Üldine elumus	89% [81; 94]	78% [68; 85]	71% [60; 80]	89% [81; 93]	78% [68; 85]	72% [61; 80]

Tabel 3. Sündmusvaba elumuse ja üldise elumuse määrad [95% usaldusvahemik] patsientidel, kellel esinesid algtasemel haiguse tunnused (mittetäielik ravivastus algele ravile).

Efektiivsus	Ilma IL-2-ta N = 73			Koos IL-2-ga N = 76		
	1 aasta	2 aastat	3 aastat	1 aasta	2 aastat	3 aastat
Sündmusvaba elumus	67% [55; 76]	58% [45; 69]	46% [33; 58]	72% [60; 81]	62% [49; 72]	54% [41; 65]
Üldine elumus	83% [72; 90]	73% [61; 82]	54% [40; 66]	86% [75; 92]	71% [58; 80]	63% [50; 74]

Immunogeensus

Ravimivastaste antikehade teke on monoklonaalsete kimäärsete antikehade klassiefekt.

Üldkokkuvõttes täheldati ravimivastaste antikehade mõõdetavaid tiitreid 65 (62%) patsiendil uuritud 105 patsiendist.

Arvestades bioanalüütiliste meetodite piiranguid, ei ole käesoleval ajal piisavalt andmeid, et õigesti hinnata ravimivastaste antikehade tekkimise mõju beetadinutuksimabi farmakokineetilistele ja farmakodünaamilistele näitajatele ning efektiivsusele ja ohutusele.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Dinutuximab beta Apeironiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta neuroblastoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et eetilistel põhjustel ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Beetadinutuksimabi farmakokineetiliste näitajate arvutused põhinevad mõõtmistel, mis on tehtud valideerimata bioanalüütiliste meetodite abil. Seda asjaolu tuleb allpool nimetatud farmakokineetiliste näitajate (C_{max} , ekspositsioon, poolväärtusaeg) tõlgendamisel arvesse võtta.

Beetadinutuksimabi farmakokineetikat kümnepäevase püsiinfusiooni korral annuses 10 mg/m² ööpäevas (vastab koguanumale 100 mg/m² ravikuur) hinnati 1. ja 2. uuringus. Keskmise vereplasma C_{max} -i sisaldus (umbes 12 mikrogrammi/ml) saavutati viimasel infusiooni päeval. Keskmise vereplasma C_{max} -i sisaldus 8-tunnise infusiooni korral (20 mg/m² ööpäevas viiel järjestikusel päeval) määrati kindlaks eraldi uuringus (n = 15). Keskmise C_{max} -i sisaldus olid veidi suurem (16,5 mikrogrammi/ml) ja see saavutati 5. infusioonil.

Biotransformatsioon

Beetadinutuksimab on valk, mille eeldatav metaboolne rada on valgu lagundamine väikesteks peptiidideks ja individuaalseteks aminohapeteks üldlevinud proteolüütiliste ensüümide abil. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Eritumine

1. ja 2. uuringus täheldatud poolväärtusaeg oli umbes 190 tundi (8 päeva).

Eripopulatsioonid

Kovariaatide mõju hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise lähenemisviisi. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine hõlmas kliirensi ja jaotusruumala allomeetrilist gradueerimist (referentskaal 18,1 kg) vastavalt eksponentidega 0,75 ja 1.

Ekspositsioon (C_{\max} ja AUC_{24h} kümnepäevase infusiooni 1. ja 10. päeval) on prognoositavalt sarnane ≤ 12 -aastastel isikutel ning väheneb veidi vanematel ja suurema kehakaaluga isikutel. Sugu ja vanus ei mõjutanud beetadinutuksimabi farmakokineetikat, aga andmed alla 2-aastaste laste kohta on väga piiratud ja annustamissoovituste esitamiseks ebapiisavad.

Leiti, et ravimivastaste antikehade tekkel on mõju jaotusruumalale (jaotusruumala suurenemine 37%). Seetõttu võib prognoosida, et ravimivastaste antikehade tekkel on mitte-püsikonsentratsiooni staadiumis vähene mõju (alla 10% vähenemine) ekspositsioonile 24 tunni vältel pärast manustamist. Pärast püsikonsentratsiooni staadiumi saavutamist ei täheldatud ravimivastaste antikehade tekkimisel ja mittetekkimisel prognoositavaid erinevusi ekspositsiooni osas.

Neerufunktsiooni (eGFR) ja maksafunktsiooni näitajate (bilirubiin) osas ei leitud seost ekspositsiooniga (C_{\max} ja AUC_{24h} kümnepäevase infusiooni 1. päeval ja 10. päeval).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldtoksikoloogia

Beetadinutuksimabi on korduva manustamise skeemidena manustatud noortele isastele ja emastele merisigadele ning noortele isastele ja emastele *Cynomolgus* makaakidele annustes, mis ületasid soovitatavat kliinilist annust. Nimetamisvääreteks leidudeks olid harknäärme kaalu muutused (vähenemine) ning luuüdi muutused (müeloidsete ja erütroidsete eellasrakuliinide atroofia). Luuüdi muutused olid raskusastmelt kerged kuni rasked ja need möödusid manustamise lõpetamisel. Toimeid südame-veresoonkonna funktsioonidele (EKG, vererõhk) ahvidel ei täheldatud.

Muu

Kartsinogeensuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilisi uuringuid ei ole beetadinutuksimabiga läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes merisigadel ja *Cynomolgus* makaakidel ei täheldatud kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele beetadinutuksimabi ekspositsiooni taseme korral, mis ületas kliinilise taseme.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Sahharoos
Polüsorbaat 20
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Lahjendatud lahus (infusioonilahus)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõendatud 48 tunni jooksul temperatuuril 25 °C (50 ml süstal) ja seitsme päeva jooksul temperatuuril 37 °C (250 ml infusioonikott) pärast kumulatiivset säilitamist külmkapis (temperatuuril 2...8 °C) 72 tunni jooksul (vt lõik 6.6).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev I tüüpi klaasviaal (6 ml) halobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumümbrisega. See sisaldab minimaalselt 4,5 ml infusioonilahuse kontsentrati, mida saab viaalist välja tõmmata.

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Lahust tuleb hoida otsese päikesevalguse ja kuumuse eest kaitstult.

Dinutuximab beta Apeironi annus on patsiendispetsiifiline ning arvutatakse vastavalt patsiendi kehapindalale (vt lõik 4.2).

Dinutuximab beta Apeiron tuleb aseptilistes tingimustes lahjendada patsiendispetsiifilise kontsentratsiooni/annuseni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini (näiteks 5 ml 20%-list inimese albumiini lahust 100 ml naatriumkloriidi lahuses).

Püsiinfusiooni tarbeks võib infusioonilahuse valmistada kas iga päev või ühekordselt viiepäevaseks püsiinfusiooniks piisavas koguses. Ööpäevane annus on 10 mg/m². Ööpäevane infundeeritava lahuse kogus (kümnepäevase ravikuuri korral) on 48 ml ja viiepäevane kogus 240 ml. Soovitav on valmistada 50 ml lahust 50 ml süstlas või 250 ml lahust infusioonikotis, mis sobib koos kasutatava infusioonipumbaga, st tuleb kasutada 2 ml (süstla korral) või 10 ml (infusioonikoti korral) ületäidet, et võtta arvesse infusioonisüsteemi nn surnud ruume.

Igapäevaste 8-tunniste infusioonide korral on ööpäevane annus 20 mg/m² ja individuaalne arvatud annus tuleb lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini.

Ravimi lahus tuleb manustada perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu. Teisi intravenoosselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada eraldi veenitee kaudu. Enne manustamist tuleb ravimi lahust visuaalselt kontrollida, et ei esineks lahustumata osakesi. Infusiooni ajal on soovitatav kasutada 0,22-mikromeetrist *in-line* filtrit.

Püsiinfusiooniks võib kasutada mis tahes meditsiiniseadet, mis võimaldab infusiooni kiirusega 2 ml/h, näiteks süstlaga infusioonipumbad/infusorid, elektroonilised ambulatoorsed infusioonipumbad jne. Arvestage, et elastomeersed pumbad ei sobi kasutamiseks koos *in-line* filtritega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

APEIRON Biologics AG
Campus-Vienna-Biocenter 5
1030 Viin
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1191/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Rentschler Biotechnologie GmbH
Erwin-Rentschler-Strasse 21
Laupheim, Baden-Wuerttemberg
88471
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Andersonbrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-On-Wye, Hereford
HR3 5PG
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**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa 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.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: et koguda valu ja selle haldamise andmeid, andmeid mõju kohta perifeersele ja kesknärvisüsteemile (sh nägemiskahjustus) ning pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse andmeid, peab müügiloa hoidja esitama suure riskiga neuroblastoomiga patsientide registri andmetel põhineva uuringu tulemused.	Esitada aastaaruanded
Et paremini määratleda annustamist kogu vanusegrupi lastele ja inimeste kimäärivastaste antikehade mõju farmakodünaamikale, efektiivsusele ja ohutusele, esitab müügiloa hoidja uuringutes APN311-202v1-2-3 ja APN311-304 osalenud patsientidelt võetud plasmaproovide hinnangu tulemused vastavalt kokkulepitud protokollile.	31. detsember 2019
Et hinnata IL-2 lisamõju taastunud või refraktoorse neuroblastoomiga patsientidel, esitab müügiloa hoidja uuringu APN311-202v3 tulemused.	31. detsember 2021
Et hinnata beetadinutuksimaab mõju pikaajalisele elumusele, esitab müügiloa hoidja uuringutes APN311-202 ja APN311-302 osalenud patsientide vähemalt viieaastase elumuse andmed.	31. detsember 2021

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dinutuximab beta Apeiron 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Beetadinutuksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentraati sisaldab 4,5 mg beetadinutuksimabi.
Üks vial sisaldab 20 mg beetadinutuksimabi 4,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Histidiin, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 vial
20 mg / 4,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida vial välispakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

APEIRON Biologics AG, Campus-Vienna-Biocenter 5, 1030 Viin, Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1191/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dinutuximab beta Apeiron

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dinutuximab beta Apeiron 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Beetadinutuksimab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr.:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg / 4,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dinutuximab beta Apeiron 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Beetadinutuksimab

▼ 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.

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Dinutuximab beta Apeiron ja milleks seda kasutatakse

Dinutuximab beta Apeiron sisaldab beetadinutuksimabi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks. Need on valgud, mis tunnevad spetsiifiliselt ära ja seonduvad teiste unikaalsete kehavalkudega. Beetadinutuksimab seondub molekuliga, mida tuntakse nimetuse all disialogangliosiid 2 (GD2, leidub vähirakkudes) ja mis aktiveerib keha immuunsüsteemi, nii et see ründab vähirakke.

Dinutuximab beta Apeironi **kasutatakse sellise neuroblastoomi raviks**, millel on pärast varasemat ravi (sealhulgas tüvirakkude siirdamine immuunsüsteemi taastamiseks) suur risk tagasi tulla. Seda kasutatakse samuti sellise neuroblastoomi raviks, mis on tagasi tulnud (taastekkinud) või mida ei õnnestunud varasema raviga täielikult välja ravida.

Enne taastekkinud neuroblastoomi ravi stabiliseerib teie raviarst aktiivselt progresseeruva haiguse muude sobivate ravimeetodite abil.

Samuti otsustab teie arst, kas raviks on vajalik teise ravimi (interleukiin-2) samaaegne kasutamine.

Neuroblastoom on teatud tüüpi vähkkasvaja, mis saab alguse keha ebanormaalsetest närvirakkudest, eelkõige neerude peal asuvatest näärmetest. Neuroblastoom on üks kõige sagedamaid lapseea kasvavaid.

Beetadinutuksimabi kasutatakse 12-kuulistel ja vanematel patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Dinutuximab beta Apeironi kasutamist

Ärge kasutage Dinutuximab beta Apeironi:

- kui olete beetadinutuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on äge 3. või 4. raskusastme või laiaulatuslik pikaajaline siirik peremehe vastu haigus.

See on haigus, mille korral **siiratud koe rakud ründavad peremeesorganismi (retsiipiendi) rakke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist Dinutuximab beta Apeironiga tehakse teile vereproovid, et kontrollida teie maksa, kopsude, neerude ja luuüdi funktsioone.

Dinutuximab beta Apeironi esmakordse manustamise ja esimese ravikuuri ajal võite te märgata alljärgnevat:

- **valu**
Valu on üks Dinutuximab beta Apeironi kõige sagedamaid kõrvaltoimeid. Tavaliselt tekib see infusiooni alguses. Seetõttu kasutab teie arst kohast valuravi, millega alustatakse kolm päeva enne ravi alustamist Dinutuximab beta Apeironiga ja mis jätkub kogu Dinutuximab beta Apeironi kasutamise vältel.
- **allergilised reaktsioonid ja muud infusiooniga seotud reaktsioonid**
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib infusiooni ajal või pärast infusiooni mis tahes tüüpi reaktsioon, näiteks
 - palavik, külmavärinad ja/või madal vererõhk;
 - hingamisraskus;
 - nahalööve, nõgeslööve.Te saate kohast ravi nende reaktsioonide ärahoidmiseks ja teid jälgitakse Dinutuximab beta Apeironi infusiooni ajal hoolikalt nende sümptomite suhtes.
- **leke väikestest veresoontest (kapillaarlekke sündroom)**
Vereosiste lekkimine väikestest veresoontest võib põhjustada kiiresti tekkiva turse kätes, jalgades või muudes kehaosades. Edasi võivad tekkida kiire vererõhu langus, pearinglus ja hingamisraskused.
- **silmaprobleemid**
Te võite märgata muutusi oma nägemises.
- **närviprobleemid**
Te võite täheldada tuimust, kirvendust või põletustunnet labakätes, labajalgades, säärtes või küünarvartes ning tundlikkuse vähenemist või nõrkustunnet liikumisel.

Nende probleemide ilmnemisel pöörduge kohe arsti poole.

Teie arst võtab selle ravimi kasutamise ajal vereproove ja võib samuti kontrollida teie silmi.

Lapsed

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12-kuulistel lastel, sest ravimi kasutamise kogemus antud vanuserühmas on ebapiisav.

Muud ravimid ja Dinutuximab beta Apeiron

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

Ärge kasutage **immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid** ajavahemikus alates kaks nädalat enne Dinutuximab beta Apeironi esimest annust kuni üks nädal pärast viimast ravikuuri, välja arvatud juhul, kui arst on teile need määranud. Immuunsüsteemi pärssivad ravimid on näiteks kortikosteroidid, mida kasutatakse põletiku vähendamiseks või äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks organi siirdamise järel.

Ravi ajal Dinutuximab beta Apeironiga ja kümne nädala vältel pärast ravi lõpetamist tuleb hoiduda **vaktsineerimistest**.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rääkige oma arstiga enne ravi alustamist Dinutuximab beta Apeironiga, kui te olete rasestumisvõimelises eas. Soovitatav on kasutada rasestumisvastast meetodit kuus kuud pärast ravi lõpetamist Dinutuximab beta Apeironiga. Te võite Dinutuximab beta Apeironi kasutada üksnes juhul, kui teie arsti hinnangul kaalub ravist saadav kasu üles võimalikud riskid lootele.

Öelge oma arstile, kui teil imetate last. Ärge imetage last ravi ajal Dinutuximab beta Apeironiga ja kuus kuud pärast viimase annuse saamist. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dinutuximab beta Apeiron võib põhjustada mitmeid kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teie kontsentreerumis- ja reaktsioonivõime on halvenenud.

3. Kuidas Dinutuximab beta Apeironi kasutada

Teie ravi jälgib arst, kellel on kogemus vähiravimite kasutamisel. Ravimit manustab arst või meditsiiniõde teile haiglas. Ravimit manustatakse veeni (intravenoosne infusioon), kasutades spetsiaalseid torusid (kateetreid) ja pumpa. Infusiooni ajal ja infusiooni järel kontrollitakse teid regulaarselt infusiooniga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Dinutuximab beta Apeironi manustatakse teile viie ravikuurina, millest igaüks koosneb 35 päevast. Infusioonid vältavad 5...10 päeva iga ravikuuri alguses. Soovitatav annus on **100 mg** beetadinutuksimabi **kehapindala ruutmeetri kohta ühe ravikuuri jooksul**. Arst arvutab teie kehapindala teie pikkuse ja kehakaalu alusel.

Kui teie arst peab vajalikuks manustada samal ajal interleukiin-2, siis manustatakse seda viiel järjestikusel päeval kaks korda ööpäevas nahaaluse süstena (enne ravi Dinutuximab beta Apeironiga ja ravi ajal).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- kiiresti tekkiv turse kätel, jalgadel või muudes kehaosades, järsk vererõhu langus, uimasus ja hingamisraskus (kapillaarlekke sündroom);
- valu kõhus, kurgus, rindkeres, näos, labakätes, labajalgades, säärtes, küünarvartes, seljas, kaelas, liigestes või lihastes;
- allergilised reaktsioonid ja tsütokiinide vabanemise sündroom, mille sümptomid on näo ja kurgu turse, hingamisraskus, pearinglus, nõgeslööve, kiired või tajutavad südamelöögid, madal vererõhk, nõgeslööve, lööve, palavik või iiveldus.

Muud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- palavik, külmavärinad;
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- suulimaskesta ja huulte põletik (stomatiit);

- köha;
- sügelus, lööve;
- madal vererõhk, kiired südamelöögid;
- hapnikupuudus;
- koeturse (näos, huultes, silmade ümbruses, ajajäsemetes);
- kehakaalu tõus;
- infektsioon, eriti infektsioon, mis on seotud ravimi manustamiseks kasutatava kateetriga;
- peavalu;
- laienenud pupillid või ebanormaalsed pupillide reaktsioonid;
- normist kõrvalekaldeid vere- või uriiniproovides (vererakud ja muud vere komponendid, maksafunktsioon, neerufunktsioon).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- eluohtlik infektsioon (sepsis);
- krambid;
- erutus, ärevus;
- närvikahjustus kätes ja/või jalgades (ebanormaalsed tajud või nõrkus), uimasus, värisemine, lihasspasmid;
- silmalihaste halvatus, ähmane nägemine, valgustundlikkus, silma võrkkesta turse;
- kõrge vererõhk;
- südamepuudulikkus, vedeliku kogunemine südame ümber;
- hapnikupuudus, hingamispuudulikkus, vesi kopsudes;
- äkiline hingamisteede ahenemine (bronhospasm, larüngospasm), kiire hingamine;
- söögiisu vähenemine, iiveldus, kõhu paisumine, vedeliku kogunemine kõhuõõnde;
- süstekoha reaktsioonid, nahaprobleemid, näiteks nahapunetus, naha kuivus, ekseem, ülemäärane higistamine, reageerimine valgusele;
- võimetus urineerida või uriinihulga vähenemine;
- kehakaalu langus, vedelikukaotus (dehüdratsioon).

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

- šokk, mis on tingitud keha vedelikusisalduse vähenemisest;
- verehüüvete teke väikestes veresoontes (dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon);
- teatud tüüpi allergia (seerumtõbi), mille sümptomiteks on palavik, lööve ja liigesepõletik;
- ajuhaigus, millele on iseloomulik peavalu, segasus, krambihood ja nägemise kaotus (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom);
- soolepõletik, maksakahjustus;
- neerupuudulikkus;
- haigusseisund, mille korral mõned väikesed veenid maksas on ummistunud (veno-oklusiivne haigus).

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 Dinutuximab beta Apeironi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja kartongkarbil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaja lõpp viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C). Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast avamist tuleb Dinutuximab beta Apeiron kohe ära kasutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dinutuximab beta Apeiron sisaldab

- Toimeaine on beetadinuksamab.
1 ml kontsentrati sisaldab 4,5 mg beetadinuksamabi. Üks viaal sisaldab 20 mg beetadinuksamabi 4,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Dinutuximab beta Apeiron välja näeb ja pakendi sisu

Dinutuximab beta Apeiron on selge värvitu lahus, mida turustatakse läbipaistvas klaasviaalis, mis on suletud kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega.

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

- **Müügiloa hoidja**
APEIRON Biologics AG
Campus-Vienna-Biocenter 5
1030 Viin
Austria
- **Tootja**
Andersonbrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-On-Wye, Hereford
HR3 5PG
Ühendkuningriik

Infoleht on viimati uuendatud märtsis <KK.AAAA>.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Dinutuximab beta Apeironi tohib kasutada ainult haiglas ja seda võib manustada onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalve all. Ravimit võib manustada tervishoiutöötaja, kes on saanud ettevalmistuse raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia raviks keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused.

Annustamine

Ravi Dinutuximab beta Apeironiga koosneb viiest järjestikusest ravikuurist, millest iga pikkuseks on 35 päeva. Individuaalne annus määratakse kehapindala alusel ja selleks on kokku 100 mg/m² ühe ravikuuri kohta.

Ravimit on võimalik manustada kahe annustamisskeemi abil:

- püsiinfusioonina iga ravikuuri esimese kümne päeva vältel (kokku 240 tundi) ööpäevases annuses 10 mg/m^2 ; või
- 8-tunnise päevase infusioonina annuses 20 mg/m^2 iga ravikuuri esimesel viiel päeval.

Kui Dinutuximab beta Apeironi kombineeritakse IL-2-ga, siis tuleb seda manustada nahaaluse süstena viiel järjestikusel päeval kaks korda iga ravikuuri kohta. Esimest viiepäevast ravikuuri tuleb alustada seitse päeva enne beetadinutuksimabi esimest infusiooni. Teist viiepäevast ravikuuri IL-2-ga tuleb alustada samal ajal koos beetadinutuksimabi infusiooniga (iga ravikuuri 1. kuni 5. päeval). IL-2 manustatakse $6 \times 10^6 \text{ RÜ/m}^2$ /ööpäevas, mis teeb koguannuseks $60 \times 10^6 \text{ RÜ/m}^2$ ravikuuri kohta

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Lahus ei tohi kokku puutuda otsese päikesevalguse ega kuumusega.

Dinutuximab beta Apeironi individuaalne annus arvutatakse patsiendi kehapindala alusel. Dinutuximab beta Apeiron tuleb aseptilistes tingimustes lahjendada patsiendi individuaalse kontsentratsiooni/annuseni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini (näiteks 5 ml 20% inimese albumiini 100 ml naatriumkloriidi lahuses).

- Püsiinfusiooni tarbeks võib infusioonilahuse valmistada kas iga päev või ühekordselt viiepäevaseks püsiinfusiooniks piisavas koguses. Ööpäevane annus on 10 mg/m^2 . Ööpäevase infundeeritava lahuse kogus (kümnepäevase ravikuuri korral) on 48 ml ja viiepäevane kogus 240 ml . Soovitav on valmistada 50 ml lahust 50 ml süstlas või 250 ml lahust infusioonikotis, mis sobib koos kasutatava infusioonipumbaga, st tuleb kasutada 2 ml (süstla korral) või 10 ml (infusioonikoti korral) ületäidet, et võtta arvesse infusioonisüsteemi nn surnud ruume.
- Igapäevaste infusioonide korral on ööpäevane annus 20 mg/m^2 ja individuaalne arvatud annus tuleb lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini.

Infusioonilahuse manustamine

Ravimi lahus tuleb manustada perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu. Teisi intravenoosselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada eraldi veenitee kaudu. Enne manustamist tuleb ravimi lahust visuaalselt kontrollida, et ei esineks lahustumata osakesi. Infusiooni ajal on soovitatav kasutada 0,22-mikromeetrist *in-line* filtrit.

Püsiinfusiooniks võib kasutada mis tahes meditsiiniseadet, mis võimaldab infusiooni kiirusega 2 ml/h , näiteks süstlaga infusioonipumbad/infuusorid, elektroonilised ambulatoorsed infusioonipumbad jne. Arvestage, et elastomeersed pumbad ei sobi kasutamiseks koos *in-line* filtritega.

Lahjendatud lahuse säilitamine

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõendatud 48 tunni jooksul temperatuuril $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (50 ml süstal) ja seitse päeva jooksul temperatuuril $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (250 ml infusioonikott) pärast kumulatiivset säilitamist külmkapis (temperatuuril $2 \dots 8 \text{ }^\circ\text{C}$) 72 tunni jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril $2 \dots 8 \text{ }^\circ\text{C}$, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud järeldused müügiloa erandlikel tingimustel andmise kohta

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamisel, et ravimi riski ja kasulikkuse suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.