

BILAG 1
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger. Se i punkt 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat indeholder 3,5 mg dinutuximab.

Hvert hætteglas indeholder 17,5 mg dinutuximab i 5 ml.

Dinutuximab er et kimært monoklonalt antistof fra mennesker/mus, som er fremstillet i en murin myelomcellelinje (Sp2/0) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 17,2 mg natrium. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Unituxin er indiceret til behandling af højrisiko-neuroblastom hos patienter i alderen 12 måneder til 17 år, som tidligere har fået induktionskemoterapi og i det mindste opnået et partielt respons, efterfulgt af myeloablative terapi og autolog stamcelletransplantation (ASCT). Det administreres i kombination med granulocyt-makrofagkolinistimulerende faktorer (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2) og isotretinoin.

4.2 Dosering og administration

Unituxin er begrænset til udelukkende hospitalsbrug og skal administreres under overvågning af en læge med erfaring i brug af onkologiske behandlinger. Det skal administreres af sundhedspersonale, der er parat til at håndtere alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, i et miljø, hvor der er umiddelbar adgang til fuldt genoplivningsudstyr.

Dosering

Unituxin skal administreres ved intravenøs infusion over fem behandlingsforløb i en daglig dosis på 17,5 mg/m². Det administreres på dag 4-7 i behandlingsforløb 1, 3 og 5 (hvert behandlingsforløb varer ca. 24 dage) og på dag 8-11 i behandlingsforløb 2 og 4 (hvert behandlingsforløb varer ca. 28 dage).

Behandlingsregimet består af dinutuximab, GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, administreret over seks på hinanden følgende behandlingsforløb. Det komplette behandlingsregime er beskrevet i Tabel 1 og Tabel 2.

Tabel 1: Doseringskema for behandlingsforløb 1, 3 og 5 for Unituxin, GM-CSF og isotretinoin

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-CSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab ²				X	X	X	X								
Isotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/dag, administreret ved enten subkutan injektion (anbefales kraftigt) eller intravenøs infusion over 2 timer.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag, administreret ved intravenøs infusion over 10-20 timer.

³ Isotretinoin: for kropsvægt over 12 kg: 80 mg/m² administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 160 mg/m²/dag; for kropsvægt op til 12 kg: 2,67 mg/kg administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 5,33 mg/kg/dag (rund dosis op til nærmeste 10 mg).

Tabel 2: Doseringskema for behandlingsforløb 2 og 4 for Unituxin og IL-2; doseringskema for behandlingsforløb 2, 4 og 6 for isotretinoin

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab ²								X	X	X	X		
Isotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIE/m²/dag administreret ved kontinuerlig intravenøs infusion over 96 timer på dag 1-4 og 4,5 MIE/m²/dag på dag 8-11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag, administreret ved intravenøs infusion over 10-20 timer.

³ Isotretinoin: for kropsvægt over 12 kg: 80 mg/m² administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 160 mg/m²/dag; for kropsvægt op til 12 kg: 2,67 mg/kg administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 5,33 mg/kg/dag (rund dosis op til nærmeste 10 mg).

Før de enkelte behandlingsforløb påbegyndes, skal de kriterier, der er angivet i tabel 3, evalueres.

Tabel 3: Kliniske kriterier, der skal evalueres, før de enkelte behandlingsforløb med Unituxin påbegyndes.

Centralnervesystem (CNS)-toksicitet
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet, indtil CNS-toksiciteten er grad 1 eller ophørt, og/eller krampelidelsen er velkontrolleret
Leverdysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af første behandlingsforløb, indtil alaninaminotransferase (ALAT) er under 5 gange den øvre normalgrænse (ULN). Udsæt initiering af behandlingsforløb 2-6, indtil ALAT er under 10 gange ULN.
Trombocytopeni
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet, indtil trombocytallet er mindst 20.000/µl. Hvis patienten har CNS-metastaser: Udsæt initiering af behandlingsforløbet, og giv trombocyttransfusion, så trombocytallet holdes på mindst 50.000/µl.
Respiratorisk dysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet indtil ingen hviledyspnø og/eller en perifer oxygenmætning på mindst 94 % på rumluft.
Nyredysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet indtil en kreatininclearance eller glomerulær filtrationsrate (GFR) på mindst 70 ml/min/1,73 m²
Systemisk infektion eller sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet, indtil ophør af systemisk infektion eller sepsis.
Leukopeni
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af første behandlingsforløb indtil et absolut fagocytaltal (APC) på mindst 1.000/µl.

Foruden ovenstående kriterier skal der anvendes lægelig dømmekraft ved evaluering af patientens

kardiovaskulære funktioner.

Dosisjustering

I Tabel 4 findes der en dosisjusteringsvejledning for dinutuximab, GM-CSF og IL-2. Hvis patienten opfylder kriterierne for seponering af disse lægemidler, kan behandling med isotretinoin fortsætte ifølge klinisk indikation.

Tabel 4: Dosisjusteringsvejledning til håndtering af bivirkninger, som opstår under behandlingen, under administration af dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin.

Allergiske reaktioner	
<i>Grad 1 eller 2</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Nedsæt infusionshastigheden til 0,875 mg/m²/t. Giv understøttende behandling (se pkt. 4.4).
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> Genoptag infusionen ved den oprindelige hastighed. Hvis dette ikke tolereres, nedsættes hastigheden til 0,875 mg/m²/t.
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Seponér omgående dinutuximab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. Giv understøttende behandling (se pkt. 4.4).
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> Hvis tegnene og symptomerne ophører hurtigt med ovenstående foranstaltninger, kan infusion af dinutuximab genoptages med en hastighed på 0,875 mg/m²/t. Genoptag ikke GM-CSF eller IL-2 før dagen efter. For behandlingsforløb med GM-CSF påbegyndes administration af GM-CSF med 50 % af dosis næste dag, og hvis det tolereres, kan GM-CSF gives i fuld dosis, når det pågældende behandlingsforløbs dosering med dinutuximab er slut. For behandlingsforløb med IL-2 påbegyndes administrationen af IL-2 med 50 % af dosis næste dag og fortsættes gennem resten af behandlingsforløbet. Hvis symptomerne recidiverer med tilføjelse af GM-CSF eller IL-2, seponeres GM-CSF eller IL-2 og dinutuximab. Hvis symptomerne ophører den følgende dag, genoptages dinutuximab med en tolereret hastighed uden GM-CSF eller IL-2.
Recidiv	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 for den pågældende dag. Hvis symptomerne ophører samme dag, genoptages næste dag med præmedicinering på intensivafdeling (se pkt. 4.4).
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> Oprethold infusion af dinutuximab ved den tolererede hastighed for alle efterfølgende behandlingsforløb med GM-CSF eller IL-2.
Anafylaksi	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
Kapillærlækagesyndrom	
<i>Grad 3 (svær)</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. Giv understøttende behandling (se pkt. 4.4).
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> Genoptag infusion af dinutuximab med 0,875 mg/m²/t. Genoptag GM-CSF eller IL-2 den følgende dag med 50 % af dosis indtil det pågældende behandlingsforløbs sidste dosis dinutuximab.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> Hvis patienten tolererede 50 % af dosis for GM-CSF eller IL-2, begyndes ved denne dosis og en dinutuximab-hastighed på 0,875 mg/m²/t. Hvis dette tolereres, øges GM-CSF eller IL-2 til fuld dosis den næste dag. Hvis GM-CSF ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbene med GM-CSF.

	<ul style="list-style-type: none"> Hvis IL-2 ikke tolereres med 50 % af dosis, erstattes det med GM-CSF i resten af behandlingsforløbene med IL-2.
Grad 4 (livstruende)	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 for det pågældende behandlingsforløb. Giv understøttende behandling (se pkt. 4.4).
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> Hvis der forekom kapillærlækagesyndrom under behandlingsforløbet med IL-2, erstattes det med GM-CSF i resten af behandlingsforløbene med IL-2. Hvis der forekom kapillærlækagesyndrom under behandlingsforløbet med GM-CSF, administreres dinutuximab i efterfølgende behandlingsforløb med GM-CSF.
Hyponatriæmi	
<i>Grad 4 (livstruende) - < 120 mmol/l trods korrekt håndtering af væske</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
Hypotension	
<i>Symptomatisk og/eller systolisk BP under 70 mmHg eller et fald til mere end 15 % under baseline</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. Giv understøttende behandling (se pkt. 4.4).
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> Genoptag infusionen af dinutuximab ved 0,875 mg/m²/t. Hvis blodtrykket (BP) forbliver stabilt i mindst 2 timer, genoptages GM-CSF eller IL-2. Hvis BP forbliver stabilt i mindst 2 timer efter genoptagelse af GM-CSF eller IL-2, øges infusionen af dinutuximab til 1,75 mg/m²/t.
Recidiv	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2. Genoptag dinutuximab med 0,875 mg/m²/t, når BP er stabilt.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> Genoptag GM-CSF eller IL-2 den følgende dag med 50 % af dosis, hvis BP forbliver stabilt. Start GM-CSF eller IL-2 med 50 % af dosis ved administration sammen med dinutuximab. Øg derefter til fuld dosis, hvis det tolereres, i resten af behandlingsforløbet. Hvis GM-CSF ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbet. Hvis IL-2 ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbet.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> Start GM-CSF eller IL-2 med 50 % af dosis. Øg til fuld dosis den næste dag, hvis det tolereres. Hvis GM-CSF ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbene med GM-CSF. Hvis IL-2 ikke tolereres med 50 % af dosis, erstattes det med GM-CSF i resten af behandlingsforløbene med IL-2.
Neurologiske øjenlidelser	
<i>Dilaterede pupiller med langsom lysrefleks</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> Administrer dinutuximab med 0,875 mg/m²/t, og genoptag GM-CSF eller IL-2.
Recidiv	<ul style="list-style-type: none"> Seponér dinutuximab, GM-CSF og IL-2 i resten af behandlingsforløbene.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> Hvis abnormiteterne forbliver stabile eller bedres før næste behandlingsforløb, administreres dinutuximab ved 0,875 mg/m²/t og fuld dosis GM-CSF eller IL-2. Hvis det tolereres uden forværring af symptomerne, administreres dinutuximab ved 1,75 mg/m²/t i de efterfølgende behandlingsforløb. Hvis symptomerne recidiverer, seponeres dinutuximab, GM-CSF og IL-2 i resten af behandlingsforløbene.

Serumsygdom	
<i>Grad 4 (livstruende)</i>	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
Systemisk infektion eller sepsis	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symptomdebut	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 i resten af behandlingsforløbet.
Efter symptomophør	• Fortsæt med efterfølgende planlagte behandlingsforløb med dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Smerte	
<i>Grad 4</i>	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Perifer neuropati	
<i>Perifer motorisk neuropati af grad 2</i>	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
<i>Grad 3 (følelsesforandringer i mere end 2 uger, objektiv motorisk svækkelse) eller grad 4</i>	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.

Pædiatrisk population

Unituxins sikkerhed og virkning hos børn under 12 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Intravenøs administration af Unituxin må ikke foretages som skud eller bolus.

Det skal administreres ved intravenøs infusion over 10 timer. Infusionen startes med en doseringshastighed på 0,875 mg/m²/t og fortsættes med denne hastighed i 30 minutter. Derefter øges hastigheden til 1,75 mg/m²/t, og der fortsættes med denne hastighed under resten af infusionen, hvis det tolereres. Infusionens varighed kan øges til 20 timer som en hjælp til at minimere reaktioner under infusionen (se pkt. 4.4 and 4.8), som ikke responderer tilstrækkeligt på understøttende foranstaltninger. Infusionen skal afbrydes efter 20 timer, også selvom den fulde dosis ikke kan indgives inden for dette tidsrum.

Præmedicinering skal altid overvejes, før den enkelte infusion påbegyndes (se pkt. 4.4).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed (grad 4) over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Allergiske reaktioner

Præmedicinering med antihistamin (f.eks. hydroxyzin eller diphenhydramin) bør administreres ved intravenøs injektion ca. 20 minutter før, den enkelte infusion af dinutuximab påbegyndes. Det anbefales, at administration af antihistamin gentages hver 4.-6. time efter behov under infusion af Unituxin. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på infusionsreaktioner i 4 timer efter afslutning af Unituxin-infusionen.

Epinephrin (adrenalin) og hydrocortison til intravenøs administration bør være umiddelbart tilgængeligt ved hospitalssengen under administration af dinutuximab til håndtering af livstruende allergiske reaktioner. Det anbefales, at behandling af sådanne reaktioner omfatter hydrocortison administreret som intravenøs bolus og

epinephrin administreret som intravenøs bolus hver 3.-5. minut efter behov ifølge klinisk respons.

Afhængigt af sværhedsgraden af den allergiske reaktion bør infusionshastigheden nedsættes, eller behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Kapillærlækagesyndrom

Sandsynligheden for kapillærlækagesyndrom er større, når dinutuximab administreres samtidig med IL-2. Det anbefales at administrere oral metolazon eller intravenøs furosemid hver 6.-12. time efter behov. Oxygentilskud, vejtrækningsstøtte og albuminerstatningsterapi bør anvendes efter behov ifølge klinisk respons.

Karakteristiske tegn og symptomer omfatter hypotension, generaliseret ødem, ascites, dyspnø, lungeødem og akut nyresvigt forbundet med hypoalbuminæmi og hæmokoncentration.

Smerte

Svære smerter (grad 3 eller 4) forekommer som oftest under det første 4-dages behandlingsforløb med dinutuximab og aftager ofte med tiden under de efterfølgende behandlingsforløb.

Ved svær smerte bør Unituxin-infusionshastigheden nedsættes til 0,875 mg/m²/time. Unituxin bør seponeres, hvis smerten ikke er tilstrækkeligt kontrolleret trods nedsættelse af infusionshastigheden og iværksættelse af maksimale understøttende foranstaltninger (se pkt. 4.2 og 4.8).

Der bør administreres paracetamol oralt 20 minutter før den enkelte infusion med dinutuximab påbegyndes, og igen hver 4.-6. time efter behov. Regelmæssig dosering hver 4.-6. anbefales, når der samtidig administreres IL-2. Hvis det er nødvendigt til behandling af vedvarende smerter, bør ibuprofen administreres oralt hver 6. time imellem paracetamoldoserne. Der bør ikke administreres ibuprofen, hvis der er tegn på trombocytopeni, blødning eller nyredysfunktion.

Det anbefales at administrere et opioid, såsom morfinulfat, ved intravenøs infusion før hver infusion med dinutuximab og at fortsætte med intravenøs infusion under og indtil 2 timer efter, at behandlingen er slut. Det anbefales at administrere yderligere intravenøse bolusdoser af et opioid efter behov til behandling af smerte op til en gang hver 2. time under infusionen med dinutuximab. Hvis morfin ikke tolereres, kan der anvendes fentanyl eller hydromorfon.

Der kan administreres lidocain som intravenøs infusion (2 mg/kg i 50 ml 0,9 % natriumklorid) over 30 minutter, før den enkelte infusion med dinutuximab påbegyndes, og fortsat via intravenøs infusion med 1 mg/kg/t indtil 2 timer efter endt behandling. Infusion af lidocain bør seponeres, hvis patienten udvikler svimmelhed, perioral følelseløshed eller tinnitus.

Der kan administreres gabapentin samtidig med, at præmediceringen med morfin påbegyndes, i en oral dosis på 10 mg/kg/dag. Dosis kan efterfølgende øges (op til højst 60 mg/kg/dag eller 3600 mg/dag) efter behov til behandling af smerter.

Hypotension

Intravenøs natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion (10 ml/kg) bør administreres i løbet af én time umiddelbart før infusion af dinutuximab. Hvis der forekommer hypotension, kan dette gentages, eller der kan administreres intravenøst albumin eller pakkede røde blodlegemer ifølge klinisk indikation. Det anbefales også at administrere vasopressorterapi efter behov for at genoprette et tilstrækkeligt perfusionstryk.

Neurologiske øjenlidelser

Øjenlidelser kan forekomme, især med gentagne behandlingsforløb (se pkt. 4.8). Disse forandringer forsvinder som regel over tid. Patienter bør have foretaget en øjenundersøgelse, før behandlingen initieres, og de bør monitoreres for synsforandringer.

Leverdysfunktion

Regelmæssig monitorering af leverfunktionen anbefales under dinutuximab-immunterapi.

Systemiske infektioner

Patienter har typisk et fast centralt venøst kateter og er som følge af tidligere ASCT sandsynligvis immunkompromitterede under behandlingen og har derfor risiko for at udvikle systemisk infektion. Patienter må ikke have tegn på systemisk infektion, og en eventuel konstateret infektion skal være under kontrol, før behandlingen påbegyndes.

Unormale laboratorietestresultater

Der er rapporteret elektrolytanomalier hos patienter, der fik Unituxin (se pkt. 4.8). Elektrolytter skal monitoreres dagligt under behandling med Unituxin.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Der er rapporteret hæmolytisk uræmisk syndrom uden dokumenteret infektion og som har resulteret i nyreinsufficiens, elektrolytanomalier, anæmi og hypertension. Der bør iværksættes understøttende foranstaltninger, herunder kontrol af hydreringen, elektrolytanomalier, hypertension og anæmi.

Natriumindtagelse

Dette lægemiddel indeholder op til 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det er dermed i alt væsentlig 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. En risiko for interaktioner med samtidigt anvendte lægemidler kan ikke udelukkes.

Kortikosteroider

Det frarådes at anvende systemiske kortikosteroidlægemidler på grund af muligheden for interferens med den immunaktivering, der er nødvendig for dinutuximabs terapeutiske virkning.

Intravenøs immunglobulin

Det frarådes at anvende intravenøs immunglobulin efter ASCT. Hvis det er nødvendigt, skal brugen af det begrænses til de første 100 dage efter ASCT, da immunglobulin kan interferere med den dinutuximab-afhængige cellulære cytotoxicitet. Der må ikke gives immunglobulin inden for to uger før og én uge efter afslutning af det enkelte behandlingsforløb med Unituxin.

Farmakokinetiske interaktioner

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Farmakodynamiske interaktioner

Der er større sandsynlighed for svære allergiske reaktioner, når dinutuximab administreres samtidig med IL-2. Der skal derfor udvises forsigtighed, når de to lægemidler kombineres (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dinutuximab til gravide kvinder.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Unituxin bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Det anbefales, at kvinder i den fødedygtige alder anvender kontraception i 6 måneder efter seponering af behandling med Unituxin.

Amning

Human IgG udskilles i human mælk. Data for udskillelse af dinutuximab i human mælk er utilstrækkelige. Amning skal ophøre under behandling med Unituxin. Det anbefalede tidsinterval mellem seponering af behandlingen og amning er 6 måneder.

Fertilitet

Dinutuximabs virkning på menneskers fertilitet kendes ikke. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr. Hos han- og hunrotter sås der dog ingen negative virkninger på reproduktionsorganer (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Unituxin påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Tabel 5 opsummerer bivirkninger indberettet i fire kliniske studier (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, og DIV-NB-201) af dinutuximab hos patienter (N=984) med højrisiko-neuroblastom. Bivirkninger defineres som utilsigtede hændelser, der forekom hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med dinutuximab, GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, sammenlignet med kontrolgruppen, som blev behandlet med isotretinoin, i det randomiserede, kontrollerede hovedforsøg, ANBL0032, og som havde en plausibel mekanistisk sammenhæng med behandlingen med dinutuximab. De oprindeligt indberettede betegnelser er blevet kodet til foretrukne betegnelser (ved hjælp af Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Tabel 5 opsummerer de lægemiddelbivirkninger, der er blevet indberettet, når dinutuximab blev administreret i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin. Da dette lægemiddel anvendes i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, er det vanskeligt at afgøre den enkelte bivirknings årsagssammenhæng med et bestemt lægemiddel.

De hyppigst forekommende (mere end 30 % af patienterne) bivirkninger, der blev indberettet under neuroblastom-studierne, var hypotension (67 %), smerte (66 %), overfølsomhed (56 %), pyreksi (53 %), urticaria (49 %), kapillærlækagesyndrom (45 %), anæmi (45 %), hypokaliæmi (41 %), nedsat trombocytal (40 %), hyponatriæmi (37 %), forhøjet alaninaminotransferase (35 %), nedsat lymfocytal (34 %) og nedsat neutrofilal (31 %). Der blev desuden indberettet bivirkninger, der er karakteristiske for en allergisk reaktion – herunder anafylaktisk reaktion (18 %) og bronkospasme (4 %).

Bivirkninger i tabelform

Tabel 5 opsummerer bivirkninger indberettet for forsøgspersoner, der fik dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin. Bivirkningerne står anført efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Frekvenskategorierne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for de enkelte frekvensgrupper er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

Tabel 5: Bivirkninger, der er forekommet i studier hos patienter med højrisiko-neuroblastom, der fik dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Udstyrsrelateret infektion, øget følsomhed over for infektioner, bakteriæmi, enterokolitis	
Blod og lymfesystem	Anæmi	Febril neutropeni	Atypisk hæmolytisk

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
			uræmisk syndrom
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed	Cytokin release syndrom	Serumsygdom
Det endokrine system			Hyperthyroidisme
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypokalciæmi, hypofosfatæmi, hypoalbuminæmi, hyperglykæmi, nedsat appetit	Hypomagnesiæmi, acidose, hypoglykæmi	
Nervesystemet		Neuralgi, perifer neuropati, hovedpine	Posterior reversibel encefalopati-syndrom
Øjne		Sløret syn, fotofobi, mydriasis	Uens pupiller
Hjerte	Takykardi (sinusal, atrial, ventrikulær)		Atrieflimren, ventrikulær arytmi
Vaskulære sygdomme	Kapillærlækagesyndrom, hypotension, hypertension		
Luftveje, thorax og mediastinum	Hypoksi, hoste, dyspnø	Bronkospasme, lungeødem	Stridor, laryngealt ødem
Mave-tarm-kanalen	Diarré, opkastning, kvalme	Obstipation, blødning i nedre mave-tarmkanal	
Hud og subkutane væv	Urticaria, pruritus	Makulopapuløst udslæt	
Nyrer og urinveje		Ørinretention, proteinuri, hæmaturi	Nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, smerte ¹ , ansigtsødem	Perifert ødem, kulderystelser, træthed, irritabilitet Reaktion på injektionsstedet	
Undersøgelser	Nedsat trombocytal, nedsat lymfocytal, nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat neutrofil, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase	Forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet blodkreatinin, vægtstigning	Positiv blodtykning

¹ Omfatter betegnelserne mavesmerte, øvre mavesmerte, artalgi, rygsmerter, blæresmerte, knoglesmerte, brystsmerte, ansigtssmerte, gingival smerte, muskel- og knoglesmerter i brystet, myalgi, nakkesmerte, neuralgi, orofaryngeal smerte, smerte, smerte i ekstremiteter, proktalgi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Råd om nedtrapning eller seponering af dette lægemiddel findes i pkt. 4.2. Foranstaltninger, der skal træffes for specifikke bivirkninger, findes i pkt. 4.4.

Allergiske reaktioner

Alvorlige infusionsreaktioner, som krævede akut intervention, herunder blodtryksunderstøttelse, bronkodilatorterapi, kortikosteroider, nedsættelse af infusionshastigheden, afbrydelse af infusionen eller permanent seponering af Unituxin, omfattede ansigts- og øvre lufvejsødem, dyspnø, bronkospasme, stridor, urticaria og hypotension. Infusionsreaktioner forekom generelt under eller inden for 24 timer efter afslutning

af Unituxin-infusionen. Der blev rapporteret alvorlige anafylaktiske/allergiske reaktioner hos 14 % af patienterne. På grund af overlap mellem tegn og symptomer var det i visse tilfælde ikke muligt at skelne mellem infusionsreaktioner og overfølsomhedsreaktioner/allergiske reaktioner.

Kapillærlækagesyndrom

Kapillærlækagesyndrom var en meget almindelig bivirkning (45 % af patienterne), som forekom hyppigere, når Unituxin blev administreret samtidig med IL-2. Bivirkningen var svær (\geq grad 3) hos 14 % af patienterne.

Smerte

Smerte forekom typisk under Unituxin-infusionen, og de almindeligste indberetninger var mavesmerte, generaliseret smerte, smerte i ekstremiteter, rygsmerter, neuralgi, muskel- og knoglesmerte i brystet og artralgi. 41 % af patienterne oplevede svære smerter. Der bør administreres analgetika, herunder intravenøse opioider, før hver dosis Unituxin. Dette bør fortsættes indtil to timer efter afslutning af Unituxin-infusionen. Der blev rapporteret perifer sensorisk neuropati hos 3 % af patienterne og perifer motorisk neuropati hos 2 % af patienterne. Mindre end 1 % af patienterne oplevede alvorlig perifer neuropati.

Unormale laboratorietestresultater

Elektrolytanomalier forekom hos mindst 25 % af de patienter, der fik Unituxin, herunder hyponatriæmi og hypokaliæmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering med dinutuximab. I kliniske forsøg er der blevet administreret planlagte doser dinutuximab på op til 120 mg/m² (60 mg/m²/dag) med en bivirkningsprofil, der svarede til den, der er beskrevet i pkt. 4.8. Tilfælde af overdosering skal patienter monitoreres tæt for tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal iværksættes relevant symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC16

Virkningsmekanisme

Dinutuximab er et monoklonalt kimært antistof, som er sammensat af murine variable tung- og letkædede regioner og den humane konstante region for det tungkædede IgG1 og letkædede kappa. Dinutuximab reagerer specifikt med gangliosidet GD2, som udviser en høj ekspresion på overfladen af neuroblastomceller og en minimal ekspresion på overfladen af normale humane neuroner, perifere smertefibre og hudmelanocytter.

Farmakodynamisk virkning

Det er påvist, at dinutuximab binder sig til neuroblastomcellelinjer, hvorpå ekspresion af GD2 vides at finde sted in vitro. Derudover er det påvist, at det inducerer både antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC) og komplement-afhængig cytotoxicitet in vitro. Dinutuximab har nærmere bestemt vist sig at mediere lysis af flere neuroblastomcellelinjer på en dosisafhængig måde i tilstedeværelse af humane effektorceller, herunder perifere mononukleare blodlegemer (PBMC) og granulocytter fra normale humane

donorer. Granulocytter har vist sig at være mere effektive end PBMC'er til mediering af dinutuximab-afhængig cytotoxicitet for neuroblastomceller, og forstærket cellelysis blev observeret med tilføjelse af GM-CSF. Studier in vivo har desuden vist, at dinutuximab enten alene eller i kombination med IL-2 delvis kan hæmme tumorvækst hos mus. Den forstærkede ADCC i tilstedeværelse af GM-CSF og IL-2 udgjorde rationalet for at kombinere disse cytokiner med dinutuximab i kliniske studier.

Ikke-kliniske studier viser, at dinutuximab-induceret neurotoksicitet sandsynligvis skyldes induktion af mekanisk allodyni, som kan være medieret af dinutuximabs reaktivitet med GD2-antigen, som findes på overfladen af perifere nervefibre og/eller myelin.

Klinisk virkning og sikkerhed

ANBL0032 var et randomiseret, kontrolleret forsøg, som evaluerede virkningerne af dinutuximab administreret i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene hos forsøgspersoner med højrisiko-neuroblastom. Højrisiko-neuroblastom var baseret på patientens alder (over 12 måneder) og tumorstadiet på diagnosetidspunktet og/eller tilstedeværelse af biologiske risikofaktorer, såsom MYCN-amplificering.

Patienterne havde alderen 11 måneder til 15 år og havde tidligere opnået i det mindste et partielt respons på induktionskemoterapi efterfulgt af ASCT og radioterapi. Efter ASCT blev 226 forsøgspersoner fordelt tilfældigt i forholdet 1:1 på enten en standardbehandlingsarm (seks behandlingsforløb med isotretinoin) eller en dinutuximab-immunterapiarm (fem behandlingsforløb med dinutuximab i kombination med skiftevis GM-CSF og IL-2; kombineret med isotretinoin sideløbende i seks behandlingsforløb). Dinutuximab blev administreret i en dosis svarende til 17,5 mg/m²/dag i fire på hinanden følgende dage (dag 4-7) i behandlingsforløb 1-5. GM-CSF blev administreret i en dosis på 250 µg/m²/dag under behandlingsforløb 1, 3 og 5 med daglig dosering i 14 dage. IL-2 blev administreret sideløbende med dinutuximab som en kontinuerlig intravenøs infusion i fire dage i uge 1 af behandlingsforløb 2 og 4 i en dosis på 3,0 MIE/m²/dag og i uge 2 i behandlingsforløb 2 og 4 i en dosis på 4,5 MIE/m²/dag. De sidste to uger i hvert af de seks behandlingsforløb fik forsøgspersonerne i både kontrol- og dinutuximab-immunterapiarmen også oral isotretinoin i en dosis på 160 mg/m²/dag (givet som 80 mg/m² to gange dagligt).

Det primære resultatmål for effekt var investigator-vurderet hændelsesfri overlevelse (EFS), defineret som tid fra randomisering til første forekomst af recidiv, progredierende sygdom, sekundær malignitet eller død. Den primære intent-to-treat (ITT)-analyse fandt en forbedring af EFS i forbindelse med dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene. Toårs-estimerne for EFS var 66 % blandt forsøgspersoner, der fik dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin, sammenlignet med 48 % hos forsøgspersoner, der fik isotretinoin alene (log-rank test $p = 0,033$), selvom denne forskel ikke nåede formel statistisk signifikans ifølge den præspecificerede plan for interimanalyser. Derudover blev samlet overlevelse (OS) evalueret med 3 års opfølgning efter EFS-analysen som sekundært endepunkt, og der blev observeret en signifikant forbedring blandt de ITT-forsøgspersoner, der tilfældigt havde fået tildelt dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin, sammenlignet med isotretinoin alene. Treårs-estimerne for OS var 80 % sammenlignet med 67 % blandt forsøgspersoner, der fik henholdsvis dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin og isotretinoin alene (log-rank test $p = 0,0165$). Den samlede langtidsoverlevelse blev evalueret med 5 års opfølgning efter EFS-analysen og viste fortsat en overlevelseshæder for patienter, der fik dinutuximab-immunterapi, sammenlignet med dem, der fik isotretinoin alene. Femårs-estimerne for OS var 74 % for dinutuximab-immunterapi sammenlignet med 57 % for isotretinoin alene (log-rank test $p = 0,030$).

Delgruppeanalyser af EFS- og OS-respons indikerede, at patienter med minimal residuals sygdom, DNA-hyperploidi samt patienter, der havde fået en rensning af knoglemarv, ikke nødvendigvis har haft gavn af dinutuximab-immunterapi.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet. Data fra 409 forsøgspersoner, der deltog i flere neuroblastom-studier og havde prøver tilgængelige til bestemmelse af humane anti-kimære

antistoffer (HACA), viste, at 71 (17 %) udviklede bindende antistoffer, og 15 (4 %) udviklede et neutraliserende antistofrespons. Plasmakoncentrationer af dinutuximab, særlig dalniveauer, havde tendens til at være lavere hos patienter med HACA. Der var ingen åbenbar korrelation mellem udvikling af disse antistoffer og allergiske reaktioner.

Forekomsten af antistofdannelse er stærkt afhængig af assayets følsomhed og specificitet, og derfor kan en sammenligning af forekomsten af antistoffer mod dinutuximab med forekomsten af antistoffer mod andre produkter være misvisende.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Unituxin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med neuroblastom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Dinutuximabs farmakokinetik blev evalueret i et klinisk studie med Unituxin i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin. I dette studie fik 27 børn med højrisiko-neuroblastom (alder: $3,9 \pm 1,9$ år) 5 cyklusser med Unituxin i en dosis på $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ som intravenøs infusion over 10 til 20 timer i 4 på hinanden følgende dage hver 28. dag. Den gennemsnitlige (\pm standardafvigelse) maksimale plasmakoncentration, der blev observeret efter den 4. infusion, var $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$. I en farmakokinetisk populationsanalyse var det geometriske middelfordelingsvolumen i steady state vurderet til at være $5,2 \text{ l}$.

Biotransformation

Dinutuximab er et protein, for hvilket den forventede metaboliske signalvej er nedbrydning i små peptider og individuelle aminosyrer af ubikvitære proteolytiske enzymer. Der er ikke udført klassiske biotransformationsstudier.

Elimination

Den geometriske middelclearance var vurderet til at være $0,025 \text{ l/time}$ og steg med kropstørrelse. Den terminale halveringstid var vurderet til at være $10 (+ 6) \text{ dage}$.

En farmakokinetisk populationsanalyse, der omfattede alle tilgængelige kliniske data, antyder, at den systemiske clearance af dinutuximab ikke ændres af alder, race, køn og samtidig medicin (IL-2, GM-CSF) samt forekomst af kapillær-lækagesyndrom og nedsat nyre- eller leverfunktion. Forekomst af HACA øger dog tilsyneladende clearance af dinutuximab med ca. 60 %.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Dinutuximab (eller det murine monoklonale antistof 14.18) er blevet administreret til mus, kaniner, rotter og hunde som enkelt-dosis eller gentagne doser, der oversteg de klinisk anvendte doser. Bemærkelsesværdige fund omfattede behandlingsrelaterede bivirkninger i leveren hos rotter (kendetegnet ved centrilobulær kongestion, abnorm celledeling, hepatocellulær nekrose og pericentral venefibrose/interlobulær fibrose), som kan være relateret til kredsløbsforstyrrelser, og forandringer, der tyder på forhøjet hæmatopoiese (høj retikulocytratio og/eller højt trombocytaltal, øget cellularitet af de hæmatopoietiske celler i knoglemarven i femur og sternum og/eller ekstramedullær hæmatopoiese i lever og milt). Sværhedsgraden af disse forandringer blev noteret som meget let til let, og de bedredes eller viste tegn på bedring efter ophør af doseringen. Der blev ikke observeret tegn på CNS-toksicitet.

Sikkerhedsfarmakologi

Dinutuximab blev administreret til makakaber og medførte virkninger på det kardiovaskulære system bestående af moderate blodtrykstigninger (et af tre dyr) og hjertefrekvens (to af tre dyr). Der blev ikke observeret direkte virkninger på elektrokardiogramparametre eller på åndedrætssystemet.

Andet

Der er ikke udført ikke-kliniske studier til evaluering af dinutuximabs potentiale for at forårsage karcinogenicitet, genotoksicitet eller udviklings- eller reproduktionstoksicitet. Hos han- og hunrotter forårsagede dinutuximab ingen bivirkninger på reproduktionsorganerne ved eksponeringer, der var mindst 60 gange højere end de klinisk observerede.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier, der er udført til dato. Disse studier underbygger det nuværende dosisregime for dinutuximab på 17,5 mg/m²/dag administreret i fire på hinanden følgende dage under fem månedlige behandlingsforløb.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Polysorbat 20 (E 432)
Natriumklorid
Vand til injektioner

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

18 måneder

Fortyndet opløsning

Det er påvist, at det brugsklare produkt er kemisk og fysisk stabilt i 24 timer ved omgivende betingelser (under 25 °C).

Af mikrobiologiske hensyn skal produktet anvendes straks, medmindre metoden for åbning/rekonstituering/fortynding udelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser for det brugsklare produkt brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart type I-hætteglas med bromobutylgummiprop og flip-off-forsegling af aluminium indeholdende 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Det nøjagtige volumen Unituxin-koncentrat til infusionsvæske, opløsning, der skal anvendes til patientdosen (se pkt. 4.2), skal injiceres i en 100 ml pose med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning til injektioner.

Det nødvendige volumen dinutuximab skal trækkes op og injiceres i en 100 ml pose med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning til injektioner. Opløsningen skal blandes ved at vende den forsigtigt.

Fortyndingen skal foretages under aseptiske forhold. Af mikrobiologiske hensyn skal produktet anvendes straks. Holdbarhed efter fortynding, se pkt. 6.3. Den fortyndede injektionsvæske skal anvendes inden for 24 timer efter fremstillingen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Storbritannien
Tlf.: +44 (0)1932 664884
Fax: +44 (0)1932 573800
E-mail: druginfo@unither.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1022/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7 i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelse (PASS): For at evaluere de langsigtede sikkerhedsresultater af dinutuximab hos højrisiko-neuroblastopatier (inklusive centralnervesystemet og det perifere nervesystem, forekomsten af organ dysfunktion, langsigtede virkninger på væksten og den endokrine udvikling, høretab, hjertetoksicitet og overlevelsedata) skal ansøgeren foretage og indsende resultaterne af en sikkerhedsregistrering.</p> <p>Studieprotokollen skal indsendes inden for 3 måneder efter EF-afgørelsen.</p> <p>Den kliniske studierapport skal indsendes inden</p>	06/2029
<p>PASS: For bedre at karakterisere Unituxins sikkerhed og immunogenicitet og dets virkning på lægemiddeleksponering skal ansøgeren udføre og indsende resultaterne af et sikkerhedsstudie.</p> <p>Den kliniske studierapport skal indsendes inden</p>	12/2018

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
dinutuximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

**1 ml koncentrat indeholder 3,5 mg dinutuximab.
Hvert hætteglas indeholder 17,5 mg dinutuximab i 5 ml.**

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vand til injektioner

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
17,5 mg/5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1022/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Unituxin 3,5 mg/ml sterilt koncentrat
dinutuximab
Intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

17,5 mg/5 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning dinutuximab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Det vil indimellem være et ungt menneske, som tager denne medicin, der læser indlægssedlen, men som regel vil det være en forælder/plejeperson. Alligevel vil der stå 'du' og 'dig' i hele indlægssedlen.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Unituxin
3. Sådan vil du få Unituxin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Unituxin?

Unituxin er lægemiddel til behandling af kræft, og det indeholder det aktive stof dinutuximab. Dette stof tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes 'monoklonale antistoffer'. De virker ligesom de antistoffer, der dannes naturligt i kroppen. De hjælper immunforsvaret med måltrettet at ramme bestemte celler ved at 'klæbe' til dem.

Hvad bruges Unituxin til?

Unituxin bruges til at behandle 'højrisiko-neuroblastom' hos spædbørn, børn og unge i alderen 12 måneder til 17 år.

Neuroblastom er en slags kræft, der vokser ud fra unormale nerveceller i kroppen.

Visse neuroblastomer er klassificeret som neuroblastomer med høj risiko, hvis kræften har spredt sig til forskellige dele af kroppen og indeholder visse typer celler. Neuroblastomer med høj risiko har en større sandsynlighed for at komme tilbage igen efter behandling.

For at reducere risikoen for, at kræften kommer tilbage, gives der Unituxin ved det sidste behandlingsstadium for at eliminere små sygdomsmængder, der stadig kan være tilbage, efter at kræften har responderet på kemoterapi, kirurgiske indgreb og en autolog (selvdonerende) blodcelletransplantation.

Hvordan virker Unituxin?

Unituxin genkender og sætter sig fast på et mål på celleoverfladen, der hedder 'GD2'. GD2 findes på overfladen af neuroblastomceller. Når Unituxin sætter sig på GD2 på kræftcellerne, begynder patientens immunforsvar at angribe og dræbe disse celler.

Det er blevet påvist, at Unituxin forsinker progression eller tilbagefald af sygdommen samt øger sandsynligheden for at overleve.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Unituxin

Du må ikke få Unituxin, hvis

- du er allergisk over for dinutuximab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Unituxin (angivet i punkt 6).

Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller sundhedspersonalet, før du får dinutuximab.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Unituxin, hvis:

- du nogensinde har haft krampeanfald
- du har leverproblemer
- du har et lavt antal hvide blodlegemer eller blodplader i dit blod – målt i blodprøver
- du har problemer med at trække vejret, f.eks. hvis du er stakåndet i hvile
- du har nyreproblemer
- du har en infektion.

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Unituxin, hvis et eller flere af ovenstående forhold gælder for dig (eller du er i tvivl)

Du vil måske bemærke følgende første gang, du får Unituxin, og i løbet af behandlingen:

- **Allergiske reaktioner, der kan være alvorlige (anafylaktiske reaktioner), eller andre reaktioner på infusionen** – Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får nogen form for reaktion under eller efter infusionen. Det er meget almindeligt (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer). Tegn på en allergisk reaktion kan omfatte hududslæt, nældefeber, hævelse i ansigtet eller på halsen, svimmelhed, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær, feber, kvalme samt ømhed og smerter i leddene. Du vil blive overvåget omhyggeligt for disse tegn, mens du får medicinen. Du vil få et lægemiddel med antihistamin, som er med til at forebygge allergiske reaktioner.
- **Kapillær-lækagesyndrom** på grund af lækage af blodkomponenter gennem små blodkarvægge – det kan forårsage hurtig hævelse på arme, ben og andre kropsdele, hurtigt blodtryksfald, svimmelhed samt vejrtrækningsbesvær.
- **Smerte** – fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får smerter. Det er meget almindeligt under behandlingen (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer). Du vil få smertestillende medicin (f.eks. paracetamol, ibuprofen og morfin), som skal være med til at forebygge og lindre smerten. Du finder flere oplysninger om smertebivirkninger i punkt 4.
- **Lavt blodtryk** – det kan gøre dig svimmel eller mat.
- **Problemer med øjnene** – fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker problemer med øjnene eller synsforandringer.
- **Infektioner i blodet** – fortæl det til lægen, hvis du bemærker feber eller kulderystelser, eller hvis du føler dig svag eller svimmel.
- **Problemer med nerverne** – du vil måske bemærke følelsesløshed, en prikkende eller brændende fornemmelse i hænder, fødder, ben eller arme, nedsat følesans eller svækkede bevægelser (perifer neuropati).

Alle de kendte bivirkninger er angivet i punkt 4.

Prøver og kontrol

Din læge vil tage blodprøver og måske teste dine øjne, mens du får medicinen.

Brug af anden medicin sammen med Unituxin

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også medicin, der er købt uden recept, og naturlægemidler.

Du skal især fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du har fået følgende for nylig:

- medicin, der hedder 'kortikosteroider' – de kan påvirke dit immunforsvars aktivitet, som er vigtig for, at Unituxin kan virke.
- 'intravenøs immunglobulin' – du må ikke få denne type medicin de sidste to uger før behandlingen med Unituxin eller i mindst en uge efter, at behandlingen er slut.

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Unituxin, hvis et eller flere af ovenstående forhold gælder for dig (eller du er i tvivl).

Graviditet

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.
- Hvis du er i stand til at blive gravid, og du ikke bruger prævention, skal du tale med din læge, før du får dette lægemiddel.
- Det anbefales at anvende prævention i 6 måneder efter afslutning af behandling med dette lægemiddel.

Amning

- Hvis du ammer, skal du tale med din læge eller sundhedspersonalet, før du får dette lægemiddel.
- Du må ikke amme, mens du bliver behandlet med dette lægemiddel. Det skyldes, at man ikke ved, om lægemidlet kan passere over i modermælken. Det anbefales at undlade at amme i 6 måneder efter afslutning af behandling med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Unituxin har mange bivirkninger, og dette vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Unituxin indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det vil sige, at det stort set er 'natriumfrit'.

3. Sådan vil du få Unituxin

Du får Unituxin af en læge eller sygeplejerske, mens du ligger på hospitalet. Du får det som drop i en af dine vener (intravenøs infusion).

Unituxin gives sammen med tre andre lægemidler:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Du får disse lægemidler som seks behandlingsforløb. Hvert behandlingsforløb varer en måned. Du får ikke alle lægemidlerne i alle behandlingsforløbene.

Så meget vil du få

Du får Unituxin i fem af de seks behandlingsforløb. Den anbefalede dosis er 17,5 mg/m². Din læge beregner din dosis ud fra din krops overfladeareal.

I behandlingsforløb (måned) 1, 3 og 5

- Du får Unituxin som drop i en af dine vener – i ca. 10 timer hver dag i fire dage.
- Du får GM-CSF enten som indsprøjtning eller som drop i en af dine vener hver dag i 14 dage.
- Du får isotretinoin, som skal tages gennem munden, i de sidste 14 dage af hvert behandlingsforløb.

I behandlingsforløb (måned) 2 og 4

- Du får Unituxin som drop i en af dine vener – i ca. 10 timer hver dag i fire dage.
- Du får IL-2 som drop i en af dine vener i fire dage i træk (kontinuerlig infusion) – de første fire dage af den første uge og de første fire dage af den anden uge i hvert behandlingsforløb.
- Du får isotretinoin, som skal tages gennem munden, i de sidste 14 dage af hvert behandlingsforløb.

I behandlingsforløb (måned) 6

- Du får kun isotretinoin, som skal tages gennem munden.

Din læge eller sygeplejerske undersøger dig under og efter infusionen. For at nedsætte risikoen for bivirkninger vil din læge måske sætte den tid, der er sat af til infusion af Unituxin, op til højst 20 timer. Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel, der gives sammen med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker følgende:

- Enhver form for allergisk reaktion eller anden reaktion på injektionsstedet – symptomerne kan omfatte hududslæt, nældefeber, hævelse i ansigtet eller på halsen, svimmelhed, hurtig eller uregelmæssig hjerterytme, stakåndethed og vejrtrækningsbesvær, feber, kvalme samt ømhed og smerter i leddene.
- Hurtig hævelse på arme, ben og andre kropsdele, hurtigt blodtryksfald, svimmelhed samt vejrtrækningsbesvær (kapillærlækagesyndrom)
- Enhver form for smerte: i mave, hals, bryst, ansigt, hænder, fødder, ben eller arme (for eksempel følelseløshed, prikkende eller brændende fornemmelse), ryg, nakke, led, knogler, muskler, mund, øjne eller kønsorganer

Det er meget almindeligt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af disse virkninger, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Andre bivirkninger, som du kan opleve med denne medicin, omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hoste
- kløe
- nedsat appetit
- diarré, opkastning
- lavt blodtryk, som gør dig svimmel eller mat, eller højt blodtryk
- unormale blodprøveresultater såsom lavt antal blodplader, lavt antal røde eller hvide blodlegemer, lavt albuminniveau (dette kan forårsage hævelse og gøre dig svag og træt), unormal leverfunktion, lavt niveau af kalium, natrium, kalcium, fosfater eller et højt glukoseniveau.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- vægttab, vægtstigning
- kulderystelser

- hovedpine
- træthed, irritabilitet
- forstoppelse, blod i afføring
- skader på nerver rundt omkring i kroppen, som kan påvirke motorikken ("bevægelserne")
- sløret syn, lysfølsomhed, pupiller, der er permanent udvidede ('dilaterede')
- manglende evne til at lade vandet, blod eller protein i urinen
- højere risiko for at få infektioner, især fra det udstyr, der anvendes til at give dig medicinen, infektioner i blodet eller i tarme
- hudproblemer ved injektionsstedet, rødt udslæt med små knopper
- unormale blodprøveresultater såsom et lavt niveau af magnesium, glukose, et højt niveau af syrer eller kreatinin

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- uens pupiller
- væske i eller omkring lungerne
- nyresvigt
- overaktiv skjoldbruskkirtel
- serumsygdom – en sygdom, der minder om allergi
- unormal hjerterytmie
- hævelser ved den bageste del af hjernen (posterior reversibel encefalopati-syndrom) – symptomer kan inkludere højt blodtryk, hovedpine, krampeanfald, synsforstyrrelser, adfærdændringer, sløvhed eller træthed.
- atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS) – en sygdom, der påvirker blodsystemet og nyrerne – symptomer kan inkludere influenzalignende symptomer, der ikke forsvinder, forvirring, sløvhed, nedsat appetit eller mørk urin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Det er påvist, at det brugsklare produkt er kemisk og fysisk stabilt ved omgivende betingelser (under 25 °C). Af mikrobiologiske hensyn skal den fortyndede opløsning anvendes straks.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler eller misfarvning før administration.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Lægen eller sygeplejersken vil smide eventuel medicin, som du ikke længere bruger, væk.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Unituxin indeholder

- Aktivt stof: dinutuximab. Hvert hætteglas indeholder 17,5 mg dinutuximab i 5 ml. Hver ml koncentrat indeholder 3,5 mg dinutuximab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, polysorbat 20 (E 432), natriumklorid og vand til injektioner. For yderligere information om natrium, se pkt. 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Unituxin er en klar, farveløs opløsning til infusion, som leveres i et klart hætteglas. Én karton indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Storbritannien
Tlf.: +44 (0)1932 664884
Fax: +44 (0)1932 573800
E-mail: druginfo@unither.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles. Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Dosering og administration

Unituxin er begrænset til udelukkende hospitalsbrug og skal administreres under overvågning af en læge med erfaring i brug af onkologiske behandlinger. Det skal administreres af sundhedspersonale, der er parat til at håndtere alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, i et miljø, hvor der er umiddelbar adgang til fuldt genoplivningsudstyr.

Dosering

Unituxin skal administreres ved intravenøs infusion over fem behandlingsforløb i en daglig dosis på 17,5 mg/m². Det administreres på dag 4-7 i behandlingsforløb 1, 3 og 5 (hvert behandlingsforløb varer ca. 24 dage) og på dag 8-11 i behandlingsforløb 2 og 4 (hvert behandlingsforløb varer ca. 28 dage).

Behandlingsregimet består af dinutuximab, GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, administreret over seks på hinanden følgende behandlingsforløb. Det komplette behandlingsregime er beskrevet i Tabel 1 og Tabel 2.

Tabel 1: Doseringskema for behandlingsforløb 1, 3 og 5 for Unituxin, GM-CSF og isotretinoin

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-CSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab ²				X	X	X	X								
Isotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/dag, administreret ved enten subkutan injektion (anbefales kraftigt) eller intravenøs infusion over 2 timer.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag, administreret ved intravenøs infusion over 10–20 timer.

³ Isotretinoin: for kropsvægt over 12 kg: 80 mg/m² administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 160 mg/m²/dag; for kropsvægt op til 12 kg: 2,67 mg/kg administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 5,33 mg/kg/dag (rund dosis op til nærmeste 10 mg).

Tabel 2: Doseringskema for behandlingsforløb 2 og 4 for Unituxin og IL-2; doseringskema for behandlingsforløb 2, 4 og 6 for isotretinoin

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab ²								X	X	X	X		
Isotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIE/m²/dag administreret ved kontinuerlig intravenøs infusion over 96 timer på dag 1-4 og 4,5 MIE/m²/dag på dag 8-11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag, administreret ved intravenøs infusion over 10–20 timer.

³ Isotretinoin: for kropsvægt over 12 kg: 80 mg/m² administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 160 mg/m²/dag; for kropsvægt op til 12 kg: 2,67 mg/kg administreret oralt to gange dagligt for en samlet dosis på 5,33 mg/kg/dag (rund dosis op til nærmeste 10 mg).

Før de enkelte behandlingsforløb påbegyndes, skal de kriterier, der er angivet i tabel 3, evalueres.

Tabel 3: Kliniske kriterier, der skal evalueres, før de enkelte behandlingsforløb med Unituxin påbegyndes

Centralnervesystem (CNS)-toksicitet
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet, indtil CNS-toksiciteten er grad 1 eller ophørt, og/eller krampelidelsen er velkontrolleret
Leverdysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af første behandlingsforløb, indtil alaninaminotransferase (ALAT) er under 5 gange den øvre normalgrænse (ULN). Udsæt initiering af behandlingsforløb 2-6, indtil ALAT er under 10 gange ULN.
Trombocytopeni
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet, indtil trombocytallet er mindst 20.000/µl. Hvis patienten har CNS-metastaser: Udsæt initiering af behandlingsforløbet, og giv trombocyttransfusion, så trombocytallet holdes på mindst 50.000/µl.
Respiratorisk dysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet indtil ingen hviledyspnø og/eller en perifer oxygenmætning på mindst 94 % på rumluft.
Nyredysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet indtil en kreatininclearance eller glomerulær filtrationsrate (GFR) på mindst 70 ml/min/1,73 m²
Systemisk infektion eller sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af behandlingsforløbet, indtil ophør af systemisk infektion eller sepsis.
Leukopeni
<ul style="list-style-type: none"> Udsæt initiering af første behandlingsforløb indtil et absolut fagocytaltal (APC) på mindst 1.000/µl.

Foruden ovenstående kriterier skal der anvendes lægelig dømmekraft ved evaluering af patientens kardiovaskulære funktioner.

Dosisjustering

I Tabel 4 findes der en dosisjusteringsvejledning for dinutuximab, GM-CSF og IL-2. Hvis patienten opfylder kriterierne for seponering af disse lægemidler, kan behandling med isotretinoin fortsætte ifølge klinisk indikation.

Tabel 4: Dosisjusteringsvejledning til håndtering af bivirkninger, som opstår under behandlingen, under administration af dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin.

Allergiske reaktioner	
<i>Grad 1 eller 2</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none">• Nedsæt infusionshastigheden til 0,875 mg/m²/t.• Giv understøttende behandling.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none">• Genoptag infusionen ved den oprindelige hastighed. Hvis dette ikke tolereres, nedsættes hastigheden til 0,875 mg/m²/t.
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none">• Seponér omgående dinutuximab og intravenøs GM-CSF eller IL-2.• Giv understøttende behandling.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none">• Hvis tegnene og symptomerne ophører hurtigt med ovenstående foranstaltninger kan infusion af dinutuximab genoptages med en hastighed på 0,875 mg/m²/t.• Genoptag ikke GM-CSF eller IL-2 før dagen efter.• For behandlingsforløb med GM-CSF påbegyndes administration af GM-CSF med 50 % af dosis næste dag, og hvis det tolereres, kan GM-CSF gives i fuld dosis, når det pågældende behandlingsforløbs dosering med dinutuximab er slut.• For behandlingsforløb med IL-2 påbegyndes administrationen af IL-2 med 50 % af dosis næste dag og fortsættes gennem resten af behandlingsforløbet.• Hvis symptomerne recidiverer med tilføjelse af GM-CSF eller IL-2, seponeres GM-CSF eller IL-2 og dinutuximab.• Hvis symptomerne ophører den følgende dag, genoptages dinutuximab med en tolereret hastighed uden GM-CSF eller IL-2.
Recidiv	<ul style="list-style-type: none">• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 for den pågældende dag.• Hvis symptomerne ophører samme dag, genoptages næste dag med præmedicinering på intensivafdeling.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none">• Oprethold infusion af dinutuximab ved den tolererede hastighed for alle efterfølgende behandlingsforløb med GM-CSF eller IL-2.
Anafylaksi	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none">• Seponer dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
Kapillærlækagesyndrom	
<i>Grad 3 (svær)</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none">• Seponér dinutuximab og intravenøs GM-CSF eller IL-2.• Giv understøttende behandling.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none">• Genoptag dinutuximab med 0,875 mg/m²/t, når BP er stabilt.• Genoptag GM-CSF eller IL-2 den følgende dag med 50 % af dosis indtil det pågældende behandlingsforløbs sidste dosis dinutuximab.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none">• Hvis patienten tolererede 50 % af dosis for GM-CSF eller IL-2, begyndes ved denne dosis og en dinutuximab-hastighed på 0,875 mg/m²/t. Hvis dette tolereres, øges GM-CSF eller IL-2 til fuld dosis den næste dag.• Hvis GM-CSF ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbene med GM-CSF.• Hvis IL-2 ikke tolereres med 50 % af dosis, erstattes det med GM-CSF i

	resten af behandlingsforløbene med IL-2.
Grad 4 (livstruende)	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 for det pågældende behandlingsforløb. • Giv understøttende behandling.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis der forekom kapillærlækagesyndrom under behandlingsforløbet med IL-2, erstattes det med GM-CSF i resten af behandlingsforløbene med IL-2. • Hvis der forekom kapillærlækagesyndrom under behandlingsforløbet med GM-CSF, administreres dinutuximab i efterfølgende behandlingsforløb med GM-CSF.
Hyponatriæmi	
<i>Grad 4(livstruende) - < 120 mmol/l trods korrekt håndtering af væske</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
Hypotension	
<i>Symptomatisk og/eller systolisk BP under 70 mmHg eller et fald til mere end 15 % under baseline</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér dinutuximab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. • Giv understøttende behandling.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> • Genoptag dinutuximab med 0,875 mg/m²/t, når BP er stabilt. • Hvis blodtrykket (BP) forbliver stabilt i mindst 2 timer, genoptages GM-CSF eller IL-2. • Hvis BP forbliver stabilt i mindst 2 timer efter genoptagelse af GM-CSF eller IL-2, øges infusionen af dinutuximab til 1,75 mg/m²/t.
Recidiv	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2. • Genoptag dinutuximab med 0,875 mg/m²/t, når BP er stabilt.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> • Genoptag GM-CSF eller IL-2 den følgende dag med 50 % af dosis, hvis BP forbliver stabilt. • Start GM-CSF eller IL-2 med 50 % af dosis ved administration sammen med dinutuximab. Øg derefter til fuld dosis, hvis det tolereres, i resten af behandlingsforløbet. • Hvis GM-CSF ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbet. • Hvis IL-2 ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbet.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> • Start GM-CSF eller IL-2 med 50 % af dosis. Øg til fuld dosis den næste dag, hvis det tolereres. • Hvis GM-CSF ikke tolereres med 50 % af dosis, administreres dinutuximab alene i resten af behandlingsforløbene med GM-CSF. • Hvis IL-2 ikke tolereres med 50 % af dosis, erstattes det med GM-CSF i resten af behandlingsforløbene med IL-2.
Neurologiske øjenlidelser	
<i>Dilaterede pupiller med langsom lysrefleks</i>	
Symptomdebut	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Efter symptomophør	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer dinutuximab med 0,875 mg/m²/t, og genoptag GM-CSF eller IL-2.
Recidiv	<ul style="list-style-type: none"> • Seponér dinutuximab, GM-CSF og IL-2 i resten af behandlingsforløbene.
Efterfølgende behandlingsforløb	<ul style="list-style-type: none"> • Hvis abnormiteterne forbliver stabile eller bedres før næste behandlingsforløb, administreres dinutuximab ved 0,875 mg/m²/t og fuld dosis GM-CSF eller IL-2. • Hvis det tolereres uden forværring af symptomerne, administreres dinutuximab ved 1,75 mg/m²/t i de efterfølgende behandlingsforløb. • Hvis symptomerne recidiverer, seponeres dinutuximab, GM-CSF og IL-2 i resten af behandlingsforløbene.
Serumsydom	

<i>Grad 4 (livstruende)</i>	
	• Seponer dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
Systemisk infektion eller sepsis	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symptomdebut	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 i resten af behandlingsforløbet.
Efter symptomophør	• Fortsæt med efterfølgende planlagte behandlingsforløb med dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Smerte	
<i>Grad 4</i>	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Perifer neuropati	
<i>Perifer motorisk neuropati af grad 2</i>	
	• Seponer dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.
<i>Grad 3 (følelsesforandringer i mere end 2 uger, objektiv motorisk svækkelse) eller grad 4</i>	
	• Seponér dinutuximab og GM-CSF eller IL-2.
Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom	
	• Seponer dinutuximab og GM-CSF eller IL-2 permanent.

Pædiatrisk population

Unituxins sikkerhed og virkning hos børn under 12 måneder er endnu ikke klarlagt.

Administration

Intravenøs administration af Unituxin må ikke foretages som skud eller bolus.

Det skal administreres ved intravenøs infusion over 10 timer. Infusionen startes med en doseringshastighed på 0,875 mg/m²/t og fortsættes med denne hastighed i 30 minutter. Derefter øges hastigheden til 1,75 mg/m²/t, og der fortsættes med denne hastighed under resten af infusionen, hvis det tolereres. Infusionens varighed kan øges til 20 timer som en hjælp til at minimere reaktioner under infusionen, som ikke responderer tilstrækkeligt på understøttende foranstaltninger. Infusionen skal afbrydes efter 20 timer, også selvom den fulde dosis ikke kan indgives inden for dette tidsrum.

Præmedicinering skal altid overvejes, før den enkelte infusion påbegyndes.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 i produktresuméet.

Kontraindikationer

Overfølsomhed (grad 4) over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 i produktresuméet.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Allergiske reaktioner

Præmedicinering med antihistamin (f.eks. hydroxyzin eller diphenhydramin) bør administreres ved intravenøs injektion ca. 20 minutter før, den enkelte infusion af dinutuximab påbegyndes. Det anbefales, at administration af antihistamin gentages hver 4.–6. time efter behov under infusion af Unituxin. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på infusionsreaktioner i 4 timer efter afslutning af Unituxin-infusionen.

Epinephrin (adrenalin) og hydrocortison til intravenøs administration bør være umiddelbart tilgængeligt ved hospitalssengen under administration af dinutuximab til håndtering af livstruende allergiske reaktioner. Det anbefales, at behandling af sådanne reaktioner omfatter hydrocortison administreret som intravenøs bolus og epinephrin administreret som intravenøs bolus hver 3.–5. minut efter behov ifølge klinisk respons.

Afhængigt af sværhedsgraden af den allergiske reaktion bør infusionshastigheden nedsættes, eller behandlingen bør seponeres.

Kapillærlækagesyndrom

Sandsynligheden for kapillærlækagesyndrom er større, når dinutuximab administreres samtidig med IL-2. Det anbefales at administrere oral metolazon eller intravenøs furosemid hver 6.-12. time efter behov. Oxygentilskud, vejtrækningsstøtte og albuminerstatningsterapi bør anvendes efter behov ifølge klinisk respons.

Karakteristiske tegn og symptomer omfatter hypotension, generaliseret ødem, ascites, dyspnø, lungeødem og akut nyresvigt forbundet med hypoalbuminæmi og hæmokoncentration.

Smerte

Svære smerter (grad 3 eller 4) forekommer som oftest under det første 4-dages behandlingsforløb med dinutuximab og aftager ofte med tiden under de efterfølgende behandlingsforløb.

Ved svær smerte bør Unituxin-infusionshastigheden nedsættes til 0,875 mg/m²/time. Unituxin bør seponeres, hvis smerten ikke er tilstrækkeligt kontrolleret trods nedsættelse af infusionshastigheden og iværksættelse af maksimale understøttende foranstaltninger.

Der bør administreres paracetamol oralt 20 minutter før den enkelte infusion med dinutuximab påbegyndes, og igen hver 4.-6. time efter behov. Regelmæssig dosering hver 4.-6. anbefales, når der samtidig administreres IL-2. Hvis det er nødvendigt til behandling af vedvarende smerter, bør ibuprofen administreres oralt hver 6. time imellem paracetamoldoserne. Der bør ikke administreres ibuprofen, hvis der er tegn på trombocytopeni, blødning eller nyredysfunktion.

Det anbefales at administrere et opioid, såsom morfinsulfat, ved intravenøs infusion før hver infusion med dinutuximab og at fortsætte med intravenøs infusion under og indtil 2 timer efter, at behandlingen er slut. Det anbefales at administrere yderligere intravenøse bolusdoser af et opioid efter behov til behandling af smerte op til en gang hver 2. time under infusionen med dinutuximab. Hvis morfin ikke tolereres, kan der anvendes fentanyl eller hydromorfon.

Der kan administreres lidocain som intravenøs infusion (2 mg/kg i 50 ml 0,9 % natriumklorid) over 30 minutter, før den enkelte infusion med dinutuximab påbegyndes, og fortsat via intravenøs infusion med 1 mg/kg/t indtil 2 timer efter endt behandling. Infusion af lidocain bør seponeres, hvis patienten udvikler svimmelhed, perioral følelseløshed eller tinnitus.

Der kan administreres gabapentin samtidig med, at præmediceringen med morfin påbegyndes, i en oral dosis på 10 mg/kg/dag. Dosis kan efterfølgende øges (op til højst 60 mg/kg/dag eller 3600 mg/dag) efter behov til behandling af smerter.

Hypotension

Intravenøs natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion (10 ml/kg) bør administreres i løbet af én time umiddelbart før infusion af dinutuximab. Hvis der forekommer hypotension, kan dette gentages, eller der kan administreres intravenøst albumin eller pakkede røde blodlegemer ifølge klinisk indikation. Det anbefales også at administrere vasopressorterapi efter behov for at genoprette et tilstrækkeligt perfusionstryk.

Neurologiske øjenlidelser

Øjenlidelser kan forekomme, især med gentagne behandlingsforløb. Disse forandringer forsvinder som regel over tid. Patienter bør have foretaget en øjenundersøgelse, før behandlingen initieres, og de bør monitoreres for synsforandringer.

Leverdysfunktion

Regelmæssig monitorering af leverfunktionen anbefales under dinutuximab-immunterapi.

Systemiske infektioner

Patienter har typisk et fast centralt venøst kateter og er som følge af tidligere ASCT sandsynligvis immunkompromitterede under behandlingen og har derfor risiko for at udvikle systemisk infektion. Patienter må ikke have tegn på systemisk infektion, og en eventuel konstateret infektion skal være under kontrol, før behandlingen påbegyndes.

Unormale laboratorietestresultater

Der er rapporteret elektrolytanomalier hos patienter, der fik Unituxin. Elektrolytter skal monitoreres dagligt under behandling med Unituxin.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Der er rapporteret hæmolytisk uræmisk syndrom uden dokumenteret infektion og som har resulteret i nyreinsufficiens, elektrolytanomalier, anæmi og hypertension. Der bør iværksættes understøttende foranstaltninger, herunder kontrol af hydreringen, elektrolytanomalier, hypertension og anæmi.

Natriumindtagelse

Dette lægemiddel indeholder op til 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det er dermed i alt væsentligt 'natriumfrit'.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret