

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Unituxin 3,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml þykkni inniheldur 3,5 mg af dínútúxímabi.

Hvert hettuglas inniheldur 17,5 mg af dínútúxímabi í 5 ml.

Dínútúxímab er einstofna blendingsmótefni manna/músa sem búið er til í mergæxlisfrumulínu músa (Sp2/0) með raðbrigða DNA-tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 17,2 mg af natríum. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Unituxin er ætlað til meðferðar við hættulegu taugakímsæxli (neuroblastoma) hjá sjúklingum á aldrinum frá 12 mánaða til 17 ára sem hafa áður fengið undirbúningslyfjameðferð og náð a.m.k. hlutasvörun, og í framhaldi af því fengið beinmergseyðandi meðferð og samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT). Lyfið er gefið ásamt hvítkornavaxtarþætti (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), interleukíni-2 (IL-2) og ísótretínóíni.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Unituxin má eingöngu nota á sjúkrahúsum og má aðeins gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja. Aðeins heilbrigðisstarfsmaður sem er búinn undir að takast á við alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, má gefa lyfið og aðeins má gefa það þar sem aðstaða gerir kleift að beita fullum endurlífgunaraðgerðum án tafar.

Skammtar

Unituxin skal gefa með innrennsli í bláæð í fimm meðferðarlotum þar sem dagskammtur er 17,5 mg/m². Lyfið er gefið á degi 4–7 í meðferðarlotum 1, 3 og 5 (hver meðferðarlota varir í um 24 sólarhringa) og á degi 8–11 í meðferðarlotum 2 og 4 (hvor af þessum meðferðarlotum varir í um 28 sólarhringa).

Lyfin sem notuð eru í meðferðinni eru dínútúxímab, GM-CSF, IL-2 og ísótretínóín, sem gefin eru í sex

meðferðarlotum í röð. Heildarskammtaáætlun er lýst í töflu 1 og töflu 2.

Tafla 1: Meðferðarlotur 1, 3 og 5 – skammtaáætlun fyrir Unituxin, GM-CSF og ísótretínóín

Sólarhringur	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	
Dínútúxímab ²				X	X	X	X								
Ísótretínóín											X	X	X	X	X

¹ Hvítkornavaxtarþáttur (GM-CSF): 250 µg/m²/sólarhring, sem gefin eru annað hvort með inndælingu undir húð (eindregið ráðlagt) eða með innrennsli í bláæð á 2 klst.

² Dínútúxímab: 17,5 mg/m²/sólarhring, gefið með innrennsli í bláæð á 10–20 klst.

³ Ísótretínóín: Fyrir líkamsþyngd yfir 12 kg: 80 mg/m² til inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 160 mg/m²/sólarhring; fyrir líkamsþyngd allt að 12 kg: 2,67 mg/kg gefið með inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 5,33 mg/kg/sólarhring (hækkið skammt upp í næstu 10 mg).

Tafla 2: Meðferðarlotur 2 og 4 – skammtaáætlun fyrir Unituxin og IL-2; meðferðarlotur 2, 4 og 6 – skammtaáætlun fyrir ísótretínóín

Sólarhringur	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		
Dínútúxímab ²								X	X	X	X		
Ísótretínóín ³													X

¹ Interleukín-2 (IL-2): 3 MIU/m²/sólarhring gefið með samfelldu innrennsli 96 klst. á dögum 1-4 og 4,5 MIU/m²/sólarhring á dögum 8-11.

² Dínútúxímab: 17,5 mg/m²/sólarhring, gefið með innrennsli í bláæð á 10–20 klst.

³ Ísótretínóín: Fyrir líkamsþyngd yfir 12 kg: 80 mg/m² til inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 160 mg/m²/sólarhring; fyrir líkamsþyngd allt að 12 kg: 2,67 mg/kg til inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 5,33 mg/kg/sólarhring (hækkið skammt upp í næstu 10 mg).

Áður en hver meðferðarlota er hafin skal skoða töflu 3, sem hefur að geyma viðmið yfir skilyrði sem þarf að meta.

Tafla 3: Klínísk viðmið sem þarf að meta áður en hver meðferðarlota með Unituxin er hafin.

Miðtaugakerfi, eiturverkanir
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til eiturverkun á miðtaugakerfi er komin á stig 1 eða er horfin og/eða góð stjórn er á krampaflogum.
Vanstarfsemi lifrar
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja fyrstu meðferðarlotu þar til alanínamínótransferasinn (ALT) er kominn undir 5-föld eðlileg efri mörk (ULN). Frestið því að byrja á meðferðarlotum 2-6 þar til ALT-gildi er minna en 10-föld eðlileg efri mörk (ULN).
Blóðflagnafæð
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til blóðflagnafjöldi er a.m.k. 20.000/µl. Sé sjúklingur með meinvörp í miðtaugakerfi skal fresta því að byrja meðferðarlotu og gefa blóðflögur til að viðhalda blóðflagnafjölda í a.m.k. 50.000/µl.
Vanstarfsemi öndunarfæra
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til hvíldarmæði hefur lagast og/eða útlæg súrefnismettun er a.m.k. 94% í innlofti.
Vanstarfsemi nýrna
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til kreatínúthreinsun eða gauklasíunarhraði (GFR) er a.m.k. 70 ml/mín/1,73 m².
Altæk sýking eða blóðeitrun
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til altæk sýking eða blóðeitrun hefur lagast.
Hvítfrumnafeð

- Frestid því að hefja meðferðarlotu þar til heildarfjöldi átfrumna (APC) er a.m.k. 1.000/μl.

Auk ofangreindra skilyrða þarf að beita klínískri dómgreind við mat á hjarta- og æðastarfsemi sjúklings.

Skammtaaðlögun

Tafla 4 veitir leiðbeiningar um skammtaaðlögun dínútúxímabs, GM-CSF og IL-2. Uppfylli sjúklingar skilyrði fyrir því að að hætta lyfjagjöf má halda meðferð áfram með ísótretínóíni eftir því sem klínísk þörf er á.

Tafla 4: Leiðbeiningar um skammtaaðlögun til að stjórna aukaverkunum sem koma fram í meðferð meðan á gjöf á dínútúxímabi í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni stendur.

Ofnæmisviðbrögð	
<i>Stig 1 eða 2</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Dragið úr hraða innrennslis niður í 0,875 mg/m²/klst. • Grípið til stuðningsaðgerða (sjá kafla 4.4).
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið aftur innrennslisgjöf á upphaflegum hraða. Ef það þolist ekki skal minnka hraða niður í 0,875 mg/m²/klst.
<i>Stig 3 eða 4</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið þegar í stað að gefa dínútúxímab og að gefa GM-CSF eða IL-2 í bláæð. • Grípið til stuðningsaðgerða (sjá kafla 4.4).
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Ef teikn og einkenni hverfa hratt við ofangreindar ráðstafanir má halda áfram að gefa dínútúxímab með innrennslis á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. • Ekki má gefa GM-CSF eða IL-2 aftur fyrr en daginn eftir. • Í GM-CSF meðferðarlotum skal gefa 50% af skammti GM-CSF næsta dag, og ef það þolist má gefa fullan skammt af GM-CSF þegar búið er að gefa dínútúxímabskammtinn fyrir þá meðferðarlotu. • Í IL-2 meðferðarlotum skal gefa 50% af IL-2 skammtinum frá og með næsta degi og halda áfram út meðferðarlotuna. • Ef einkenni koma aftur fram við að bæta GM-CSF eða IL-2 við skal hætta gjöf GM-CSF eða IL-2 og dínútúxímabs. • Hverfi einkennin daginn eftir skal aftur byrja að gefa dínútúxímab á þeim hraða sem þolist án GM-CSF og IL-2.
Endurkoma	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið gjöf dínútúxímabs og GM-CSF eða IL-2 það sem eftir er dagsins. • Ef einkenni hverfa þann dag skal halda áfram næsta dag með lyfjaforgjöf við gjörgæsluáðstæður (sjá kafla 4.4).
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> • Viðhaldið í öllum síðari meðferðarlotum með GM-CSF eða IL-2 þeim innrennslishraða dínútúxímabs sem þolist.
Bráðaofnæmi	
<i>Stig 3 eða 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið varanlega lyfjagjöf með dínútúxímabi og GM-CSF eða IL-2.
Háræðalekaheilkenni	
<i>Stig 3 (alvarlegt)</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið þegar í stað að gefa dínútúxímab og að gefa GM-CSF eða IL-2 í bláæð. • Grípið til stuðningsaðgerða (sjá kafla 4.4).
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið aftur að gefa dínútúxímab með innrennslis á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. • Byrjið aftur að gefa GM-CSF eða IL-2 daginn eftir, á 50% af skammtinum fram að síðasta skammti af dínútúxímabi fyrir þá meðferðarlotu.

Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> Ef sjúklingur þoldi 50% skammt af GM-CSF eða IL-2 skal byrja á þeim skammti og gefa dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. Ef það þolist skal auka gjöfina á GM-CSF eða IL-2 í fullan skammt daginn eftir. Ef GM-CSF þolist ekki á 50% skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af GM-CSF meðferðarlotunum. Ef IL-2 þolist ekki á 50% skammti skal gefa GM-CSF í staðinn það sem eftir er af IL-2 meðferðarlotunum.
<i>Stig 4 (lífshættulegt)</i>	
Þegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2 í þeirri meðferðarlotu. Grípið til stuðningsaðgerða (sjá kafla 4.4).
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> Ef háráðalekaheilkenni kom fram í IL-2 meðferðarlotunni skal gefa GM-CSF í staðinn það sem eftir er af IL-2 meðferðarlotum. Ef háráðalekaheilkenni kom fram í GM-CSF meðferðarlotunni skal gefa dínútúxímab eitt sér í síðari GM-CSF meðferðarlotum.
Blóðnatríumlækkun	
<i>Stig 4 (lífshættulegt) - <120 mmól/l þrátt fyrir viðeigandi vökvagjöf</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Lágþrýstingur	
<i>Lágþrýstingur og/eða slagbilsþrýstingur undir 70 mmHg eða lækkun niður í meira en 15% undir upphafsgildi</i>	
Þegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og að gefa GM-CSF eða IL-2 í bláæð. Grípið til stuðningsaðgerða (sjá kafla 4.4).
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> Byrjið aftur að gefa dínútúxímab með innrennsli á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. Ef blóðþrýstingur er stöðugur í a.m.k. 2 klst. skal byrja aftur að gefa GM-CSF eða IL-2. Ef blóðþrýstingur er stöðugur í a.m.k. 2 klst. eftir að byrjað er aftur að gefa GM-CSF eða IL-2 skal auka innrennsli á dínútúxímabi í 1,75 mg/m²/klst.
Endurkoma	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2. Byrjið aftur að gefa dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> Byrjið aftur að gefa GM-CSF eða IL-2 daginn eftir á 50% af skammtinum ef blóðþrýstingur helst stöðugur. Byrjið að gefa GM-CSF eða IL-2 á 50% af skammtinum þegar þessi lyf eru gefin með dínútúxímabi. Aukið síðan í fullan skammt, ef það þolist, það sem eftir er af meðferðarlotunni. Ef GM-CSF þolist ekki á 50% skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af meðferðarlotunni. Ef IL-2 þolist ekki á 50% skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af meðferðarlotunum.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> Byrjið að gefa GM-CSF eða IL-2 á 50% af skammtinum, aukið í fullan skammt næsta dag ef það þolist. Ef GM-CSF þolist ekki við 50% af skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af GM-CSF meðferðarlotunum. Ef IL-2 þolist ekki við 50% af skammti skal gefa GM-CSF í staðinn það sem eftir er af IL-2 meðferðarlotunum.
Taugakvillar í auga	
<i>Útvíkkad sjáaldur með hægum ljósviðbrögðum</i>	
Þegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> Gefið dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. og byrjið aftur að gefa GM-CSF eða IL-2.

Endurkoma	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab, GM-CSF og IL-2 það sem eftir er af meðferðarlotunum.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> Séu frábrigði stöðug eða batna fyrir næstu meðferðarlotu skal gefa dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. og fullan skammt af GM-CSF eða IL-2. Ef það þolist án þess að einkenni versni skal gefa dínútúxímab á hraðanum 1,75 mg/m²/klst. í síðari meðferðarlotum. Ef einkenni koma upp aftur skal hætta að gefa dínútúxímab, GM-CSF og IL-2 það sem eftir er af meðferðarlotunum.
Sermissótt	
<i>Stig 4 (lífshættulegt)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Altæk sýking eða sýklasótt	
<i>Stig 3 eða 4</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2 það sem eftir er af meðferðarlotunni.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> Haldið áfram áætluðum síðari dínútúxímab- og GM-CSF- eða IL-2-meðferðarlotum.
Verkir	
<i>Stig 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Útlægur taugakvilli	
<i>Stig 2, útlægur hreyfitaugakvilli</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
<i>Stig 3 (skynbreytingar í meira en 2 vikur, hlutlægt metinn hreyfislappleiki) eða stig 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Ódæmigert blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni	
	Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verku Unituxin hjá börnum yngri en 12 mánaða.

Lyfjagjöf

Unituxin skal ekki gefa sem stakan skammt (bolus) eða hleðsluskammt í bláæð. Lyfið skal gefa með innrennsli í bláæð á 10 klst. Byrjað er á skömmtunarhraðanum 0,875 mg/m²/klst. og er þeim hraða haldið í 30 mínútur; svo er hraðinn aukinn í 1,75 mg/m²/klst. og haldið áfram á þeim hraða það sem eftir er af innrennslisgjöfinni ef það þolist. Lengja má innrennslistímamann í 20 klst. til að lágmarka viðbrögð meðan á innrennsli stendur (sjá kafla 4.4 og 4.8) hjá þeim sem ekki svara nægilega vel öðrum stuðningsaðgerðum. Stöðva skal innrennsli eftir 20 klst. jafnvel þótt ekki sé hægt að gefa fullan skammt innan þess tímaramma.

Ávallt skal íhuga lyfjaforgjöf áður en hver innrennslisgjöf er hafin (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi (á stigi 4) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Lyfjaforgjöf með andhistamíni (t.d. hýdroxýsíní eða dífenhýdramíni) skal fara fram með inndælingu í bláæð u.þ.b. 20 mínútum áður en byrjað er á hverri dínútúxímab innrennslisgjöf. Ráðlagt er að gjöf andhistamínlyfs sé endurtekin á 4–6 klst. fresti eftir þörfum meðan á Unituxin innrennsli stendur.

Hafa skal gætur á hugsanlegum teiknum og einkennum innrennslistengdra aukaverkana hjá sjúklingum í 4 klukkustundir eftir að innrennsli Unituxin lýkur.

Á meðan dínútúxímab er gefið skulu adrenalín og hýdrókortísón til gjafar í bláæð vera til taks við rúmið án tafar til að meðhöndla lífshættuleg ofnæmisviðbrögð. Ráðlagt er að meðferð við slíkum viðbrögðum feli einnig í sér að hýdrókortísón sé gefið með stökum skammti (bolus) í bláæð og adrenalín sé gefið með stökum skammti (bolus) einu sinni á 3–5 mínútna fresti eftir því sem nauðsynlegt er eftir klínískum viðbrögðum.

Allt eftir alvarleika aukaverkana skal draga úr innrennslishraða eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Háræðalekaheilkenni

Líkur á háráðalekaheilkenni (capillary leak syndrome) aukast þegar dínútúxímab er gefið samhliða IL-2. Ráðlegt er að gefa metólasón til inntöku eða fúrósemíð í bláæð á 6–12 klst. fresti eftir þörfum.

Viðbótarsúrefni, öndunaraðstoð og uppbótarmeðferð með albúmíni skal beita eftir því sem nauðsynlegt er samkvæmt klínískum viðbrögðum.

Meðal einkenna og teikna eru lágþrýstingur, almennur þjúgur, skínuholsvökvi, andnauð, lungnabjúgur og bráð nýrnabilun tengd blóðalbúmínlækkun og blóðstyrkt (haemoconcentration).

Verkur

Alvarlegur verkur (stig 3 eða 4) kemur oftast fram í fyrstu 4 sólarhringa meðferðarlotunni með dínútúxímabi en dvínar oft með tímanum í síðari meðferðarlotum.

Ef um svæsinn verk er að ræða skal draga úr innrennslishraða Unituxin niður í 0,875 mg/m²/klst. Hætta skal gjöf Unituxin ef ekki næst viðunandi stjórn á verkjum þrátt fyrir að hægt sé á innrennsli og hámarksstuðningsaðgerðum sé beitt (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Gefa skal parasetamól með inntöku 20 mínútum fyrir upphaf hvers innrennsli á dínútúxímabi og endurtaka það á 4–6 klst. fresti eftir þörfum. Regluleg gjöf á 4–6 klst. fresti er ráðlögð þegar IL-2 er gefið samhliða. Gefa skal íbúprófen til inntöku á 6 klst. fresti milli skammta af parasetamóli ef nauðsynlegt er vegna þrálátta verkja. Ekki skal gefa íbúprófen ef merki eru um blóðflagnafæð, blæðingar eða skerta nýrnastarfsemi.

Ráðlagt er að gefa ópíóíð á borð við morfínsúlfat með innrennsli í bláæð fyrir hvert innrennsli á dínútúxímabi og halda skal því áfram með innrennsli í bláæð meðan á meðferð stendur og í 2 klst. eftir að meðferð lýkur. Einnig er ráðlagt að gefa til viðbótar staka ópíóíð skammta í bláæð eftir þörfum við verkjum allt að því einu sinni á 2 klst. fresti meðan á dínútúxímab innrennsli stendur. Ef morfín þolist ekki má nota fentanýl eða hýdrómorfón.

Lídókaín má gefa með innrennsli í bláæð (2 mg/kg í 50 ml af 0,9% natríumklóríði) í 30 mínútur áður en byrjað er á hverju innrennsli á dínútúxímabi og skal halda slíkri gjöf áfram með innrennsli í bláæð á hraðanum 1 mg/kg/klst. í allt að 2 klst. eftir að meðferð lýkur. Hætta skal innrennsli á lídókaíni ef sjúklingur finnur sundli, dofa kringum munn eða eyrnasuði.

Þegar hafin er morfínlyfjaforgjöf má gefa gabapentín í inntöku á 10 mg/kg/sólarhring. Í framhaldinu má auka skammtinn (í að hámarki 60 mg/kg/sólarhring eða 3.600 mg/sólarhring) eftir þörfum til að draga úr verkjum.

Lágþrýstingur

Gefa skal í bláæð natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (10 ml/kg) í eina klst. rétt fyrir dínútúxímab innrennslið. Komi fram lágþrýstingur er hægt að endurtaka gjöfina eða gefa albúmín í bláæð eða pökkuð rauð blóðkorn eftir því sem klínísk þörf er á. Ráðlagt er að veita einnig æðþrengjandi meðferð ef nauðsynlegt er til að koma aftur á viðunandi gegnumflæðisþrýstingi.

Taugakvillar í auga

Augntruflanir geta komið fram, einkum við endurteknar meðferðarlotur (sjá kafla 4.8). Venjulega ganga þessar breytingar til baka með tímanum. Sjúklingar ættu að fara í augnrannsókn áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með breytingum á sjón.

Vanstarfsemi lifrar

Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi meðan á ónæmis meðferð með dínútúxímabi stendur.

Altækar sýkingar

Algengt er að sjúklingar séu með miðlægan æðalegg í bláæð og þegar um er að ræða fyrri samgena stofnfrumuígræðslu eru þeir líklegir til að vera ónæmisbældir og eiga því á hættu að verða fyrir altækri sýkingu. Engin merki mega vera hjá sjúklingum um altæka sýkingu og ná verður stjórn á hvers konar sýkingu sem fundist hefur áður en meðferð hefst.

Frábrigði í niðurstöðum prófana á rannsóknastofu

Greint hefur verið frá óeðlilegum blóðsaltagildum hjá sjúklingum sem fengu Unituxin (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal daglega með blóðsöltum meðan á meðferð með Unituxin stendur yfir.

Ódæmigert blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni

Greint hefur verið frá blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni án þess að fyrir lægi skjalfest sýking, sem leiddi til vanstarfsemi nýrna, óeðlilegra blóðsaltagilda, blóðleysis og háþrýstings. Grípa skal til stuðningsaðgerða, þ. á m. eftirlits með vökvabúskap, óeðlilegum blóðsaltagildum, háþrýstingi og blóðleysi

Natríuminntaka

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) á skammt. Það þýðir að lyfið er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er hægt að útiloka hættu á milliverkunum við lyf sem eru notuð samhliða.

Barksterar

Ekki er ráðlegt að nota altæk barksteralyf því þau kunna að stofna í hættu ónæmisvirkni, sem er nauðsynleg fyrir meðferðarvirkni dínútúxímabs.

Ónæmisglóbúlín í bláæð

Ekki er ráðlagt að nota ónæmisglóbúlín í bláæð eftir samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT). Ef nauðsyn krefur verður að takmarka notkun þess við fyrstu 100 sólarhringana eftir samgena stofnfrumuígræðslu því ónæmisglóbúlín getur haft neikvæð áhrif á frumueiturhrif dínútúxímabs. Ónæmisglóbúlín má hvorki gefa næstu tvær vikur á undan né fyrstu vikuna eftir að Unituxin meðferðarlotunni lýkur.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Lyfhrifamilliverkanir

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru líklegri þegar dínútúxímab er gefið samhliða IL-2. Því skal gæta varúðar þegar bæði lyfin eru gefin samhliða (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dínútúxímabs hjá konum á meðgöngu.

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarrannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar af leiðandi er hvorki mælt með notkun lyfsins á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti getnaðarvarnir í 6 mánuði

eftir að meðferð með Unituxin er hætt.

Brjóstagiöf

Vitað er til þess að ónæmisglóbúlín-G hjá mönnum skiljist út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um útskilnað dínútúxímabs í brjóstamjólk. Hætta skal brjóstagiöf meðan á meðferð með Unituxin stendur. Ráðlagt er að 6 mánuðir líði frá því að meðferð með Unituxin er hætt þar til brjóstagiöf hefst.

Frjósemi

Áhrif dínútúxímabs á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Frjósemisrannsóknir á dýrum hafa ekki farið fram. Þó hefur ekki verið greint frá neinum aukaverkunum á æxlunarfæri karl- og kvenrottna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Unituxin hefur veruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í fjórum klínískum rannsóknum á dínútúxímabi (rannsóknum ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, og DIV-NB-201) hjá sjúklingum (N=984) með hættuleg (high-risk) taugakímsæxli eru teknar saman í töflu 5. Aukaverkanir eru skilgreindar sem þær aukaverkanir sem voru tíðari í hópnum sem fékk meðferð með dínútúxímabi, GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni en í viðmiðunaráhópnum, sem fékk meðferð með ísótretínóíni, í slembuðu, stýrðu lykilrannsókninni ANBL0032 og sem hafa líkleg verkunartengsl við meðferð með dínútúxímabi. Upphaflega tilkynntum hugtökum hefur verið breytt í stöðluð hugtök (samkvæmt MedDRA).

Tafla 5 hefur að geyma yfirlit um aukaverkanir sem tilkynntar voru þegar dínútúxímab var gefið í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni. Vegna þess að lyfið er notað í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni er erfitt að fá fullvissu um orsakasamhengi milli hverrar aukaverkunar og einstakra lyfja.

Algengustu aukaverkanir (yfir 30% sjúklinga) sem tilkynnt var um meðan rannsóknir á taugakímsæxlum stóðu yfir voru lágþrýstingur (67%), verkir (66%), ofnæmi (56%), sótthiti (53%), ofsakláði (49%), háráðalekaheilkenni (45%), blóðleysi (45%), blóðkalíumlækkun (41%), fækkun blóðflagna (40%), blóðnatríumlækkun (37%), aukning alanínámínótransferasa (35%), fækkun eítílfrumna (34%) og fækkun daufkyrninga (31%). Einnig var tilkynnt um aukaverkanir sem einkenna ofnæmisviðbrögð – þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð (18%) og berkjukrampa (4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu dínútúxímab í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni eru teknar saman í töflu 5. Þessar aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA-líffærakerfi og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 5: Aukaverkanir sem komið hafa fram í rannsóknum hjá sjúklingum með taugakímsæxli með aukna áhættu sem fá dínútúxímab í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sýking vegna innrennslistækja, aukin sýkingarhætta,	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
		blóðsýking, garna- og ristilbólga	
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Daufkyrningafæð með sótthita	Ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi	Heilkenni cytókína losunar	Sermissótt
Innkirtlar			Ofvirkur skjaldkirtill (skjaldvakaofseyting)
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, lækkað albúmín í sermi, blóðsykurshækkun, minnkuð matarlyst	Blóðmagnésíumlækkun, blóðsýring, blóðsykurslækkun	
Taugakerfi		Taugahvot, útlægur taugakvilli, höfuðverkur	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))
Augu		Óskýr sjón, ljósfælni, sjáaldursstækkun	Misstór sjáöldur
Hjarta	Hraðtaktur (gúls-, gátta-, slegils-)		Gáttatif, hjartsláttartruflun slegla
Æðar	Háræðalekaheilkenni, lágþrýstingur, háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Súrefnisskortur, hösti, mæði	Berkjukrampi, lungnabjúgur	Sog, bjúgur í koki
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, ógleði	Hægðatregða, blæðingar í meltingarvegi	
Húð og undirhúð	Ofsakláði, kláði	Dröfnuörðubrot	
Nýru og þvaggfæri		Þvagteppa, prótínmiga, blóðmiga	Nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóthiti, verkir ¹ , andlitsbjúgur	Útlægur bjúgur, hrollur, þreyta, þirringur, viðbrögð á stungustað	
Rannsóknaniðurstöður	Fækkun blóðflagna, fækkun eítílfrumna, fækkun hvíttra blóðkorna, fækkun daufkyrninga, aukinn aspartatamínótransferasi, aukinn alanínamínótransferasi.	Aukinn gamma-glútamýltransferasi, aukið magn kreatíníns í blóði, þyngdaraukning	Jákvæð blóðræktun

¹ Felur í sér viðurkenndu heitin: kviðverkir, verkir í efra kviðarholi, liðverkir, bakverkir, verkir í þvaggblöðru, beinverkir, brjóstverkir, verkir í andliti, tannholdsverkir, stoðkerfisverkir í brjósti, vöðvaþrautir, hálsverkir, taugaverkir, verkir í munni og koki, verkir, verkir í útlimum og endaparmsverkir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sjá kafla 4.2 um ráð til að draga smám saman úr eða hætta notkun lyfsins. Sjá kafla 4.4 um aðgerðir sem grípa þarf til við sérstökum aukaverkunum.

Ofnæmisviðbrögð

Á meðal alvarlegra innrennslisviðbragða sem tafarlaust þurfti að grípa inn í, þ.m.t. með blóðþrýstingsstuðningi, berkjuvíkkandi meðferð, barksterum, því að hægja á innrennslisviðbrögðum eða hætta varanlega að gefa Unituxin, voru þjúgur í andliti og efri öndunarvegi, mæði, berkjukrampi, sog, ofsabjúgur og lágþrýstingur. Innrennslisviðbrögð komu yfirleitt fram meðan á innrennslisviðbrögðum hjá Unituxin stóð eða innan 24 klst. frá því að því var lokið. Greint var frá alvarlegum bráðaofnæmis-/ofnæmisviðbrögðum hjá 14% sjúklinga. Vegna þess að teikn og einkenni sköruðust var í sumum tilfellum ekki hægt að greina á milli innrennslisviðbragða og ofnæmisviðbragða.

Háræðalekaheilkenni

Háræðalekaheilkenni var mjög algeng aukaverkun (45% sjúklinga) og kom oftast fram þegar Unituxin var gefið samhliða IL-2; það var alvarlegt (\geq stig 3) hjá 14% sjúklinga.

Verkir

Verkir voru venjulega samfara innrennslisgjöf með Unituxin og oftast tilkynntir sem kviðverkir, almennir verkir, verkir í útlimum, bakverkir, taugaverkir, stoðkerfisverkir í brjósti og liðverkir; 41% sjúklinga fann fyrir miklum verkjum. Verkjastillandi lyf, þ.m.t. ópíóð í bláæð, skal gefa áður en hver skammtur af Unituxin er gefinn og halda skal áfram að gefa verkjastillandi lyf í tvær klst. eftir að Unituxin innrennslisviðbrögðum hjá Unituxin lýkur. Greint var frá útlægum skyntaugakvilla hjá 3% sjúklinga og útlægum hreyfitaugakvilla hjá 2% sjúklinga; minna en 1% sjúklinga fengu alvarlegan útlægan taugakvilla.

Frábrigði í niðurstöðum prófana á rannsóknastofu

Elektrólýtatruflun kom fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga sem fengu Unituxin, voru m.a. blóðnatríumlækkun og blóðkalíumlækkun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilfelli ofskömmunar á dínútúxímabi. Í klínískum rannsóknum hafa áætlaðir skammtar dínútúxímabs, allt upp í 120 mg/m² (60 mg/m²/sólarhring), leitt til svipaðra aukaverkana og lýst er í kafla 4.8. Við ofskömmun skal fylgjast náið með teiknum og einkennum aukaverkana hjá sjúklingum og hefja viðeigandi einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC flokkur: L01XC16

Verkunarháttur

Dínútúxímab er einstofna blendingsmótefni sem gert er úr breytilegum þungum og léttum keðjusvæðum úr músum og stöðuga svæðinu úr mönnum fyrir þungu keðjuna IgG1 og léttu kapp-keðju. Dínútúxímab hvarfast sérstaklega við ganglíosíðið GD2, sem er sterkt tjáð á yfirborði frumna taugakímsæxlis en veikt tjáð á yfirborði venjulegra taugafrumna hjá mönnum, útlægra verkjapráða og húðsortufrumna.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að dínútúxímab binst frumulínum taugakímsæxli sem þekktar eru fyrir að tjá GD2 *in vitro*. Auk þess hefur komið fram að það innleiðir bæði mótefnaháð frumueiturhrif (ADCC) og komplement-háð eiturhrif *in vitro*. Nánar tiltekið kom í ljós að þegar um var að ræða verkfrumur úr mönnum, þ.m.t. útlægar einkjarna blóðfrumur (PBMK) og kyrninga úr heilbrigðum gjöfum, að dínútúxímab kom af stað rofi nokkurra frumulína taugakímsæxlis með skammtaháðum hætti. Kyrningar reyndust áhrifaríkari en PBMK í að koma af stað dínútúxímab-háðum frumueiturhrifum á frumur taugakímsæxlis, með aukinni sundrun (lysis) frumu þegar GM-CSF var bætt við. Auk þess sýna *in vivo* rannsóknir að dínútúxímab, hvort sem er eitt sér eða í samsetningu með IL-2, getur að hluta hindrað æxlisvöxt í músum. Grunnforsenda þess að sameina þessi ónæmisboðefni og dínútúxímab í klínískum rannsóknum var aukning ADCC þegar GM-CSF og IL-2 eru til staðar.

Forklínískar rannsóknir sýna að taugaeiturhrif fyrir tilstuðlan dínútúxímabs eru líklega vegna innleiðingar snertisársauka, sem kann að vera vegna viðbragða dínútúxímabs við GD2 mótefni sem staðsett er á yfirborði taugaþráða útlægra tauga og/eða yfirborði mýelíns/taugaslíðra.

Verkun og öryggi

ANBL0032 var slembuð samanburðarrannsókn þar sem mat var lagt á áhrif dínútúxímabs, sem gefið var í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni samanborið við ísótretínóín eitt sér hjá sjúklingum í aukinni áhættu með taugakímsæxli. Það hvort taugakímsæxli var metið „hættulegt“ (high-risk) byggðist á aldri sjúklings (yfir 12 mánuðum) og stigi æxlis við greiningu og/eða því hvort líffræðilegir áhættuþættir voru til staðar, svo sem MYCN-mögnun.

Sjúklingar voru á aldrinum 11 mánaða til 15 ára og höfðu áður náð a.m.k. hlutasvörun með undirbúningslyfjameðferð og í framhaldi af því fengið beinmergseyðandi meðferð og samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT) og geislameðferð. Eftir ASCT var 226 sjúklingum slembiraðað 1:1 í ymist hóp sem fékk hefðbundna meðferð (sex meðferðarlotur með ísótretínóíni) eða hóp sem fékk ónæmismeðferð með dínútúxímabi (fimm meðferðarlotur með dínútúxímabi í samsetningu með ymist GM-CSF og IL-2; ásamt ísótretínóíni samtímis í sex meðferðarlotur). Dínútúxímab var gefið í skömmtum sem jafngiltu 17,5 mg/m²/sólárhing í fjóra daga í röð (dagar 4–7) í meðferðarlotum 1–5. GM-CSF var gefið í skammtinum 250 µg/m²/sólárhing í meðferðarlotum 1–3 og 5 og gefið daglega í 14 daga. IL-2 var gefið samtímis dínútúxímabi með samfelldri innrennsli gjöf í bláæð í fjóra daga í viku 1 í meðferðarlotum 2 og 4 með skammtinum 3,0 MIU/m²/sólárhing, og í viku 2 í meðferðarlotum 2 og 4 með skammtinum 4,5 MIU/m²/sólárhing. Á síðustu tveimur vikum í hverri af meðferðarlotunum sex var sjúklingum í bæði samanburðarhópnum og hópnum sem fékk ónæmismeðferð með dínútúxímabi einnig gefið ísótretínóín til inntöku á skammtinum 160 mg/m²/sólárhing (gefið sem 80 mg/m² tvisvar á sólarhring).

Meginviðmið verkunar var lifun án meintilvika (event-free survival eða EFS) að mati rannsakanda og var hún skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að fyrsta bakslagi, því að sjúkdómurinn versnaði (progressive disease), meðferðartengdu krabbameini (secondary malignancy) eða dauða. Upphafleg greining samkvæmt meðferðaráætlun (ITT analysis) sýndi framfarir í lifun án meintilvika í tengslum við ónæmismeðferð með dínútúxímabi auk ísótretínóíns, samanborið við ísótretínóín eitt sér. Metnar líkur á lifun án meintilvika í 2 ár voru 66% hjá sjúklingum sem fengu ónæmismeðferð með dínútúxímabi auk ísótretínóíns samanborið við 48% hjá sjúklingum sem fengu ísótretínóín eitt sér (log-rank-próf, p = 0,033) þótt munurinn teldist ekki ná því að vera formlega tölfræðilega marktækur samkvæmt fyrirfram skilgreindri áætlun um milligreiningu. Auk þess var heildarlifun (overall survival, OS) metin í 3 ára eftirfylgni eftir greininguna á lifun án meintilvika sem aukaendapunktur; marktæk bötnun kom fram hjá sjúklingum sem áttu að fá meðferðina (ITT patients) og var slembiraðað til að fá ónæmismeðferð með dínútúxímabi auk ísótretínóíns, samanborið við ísótretínóín eitt sér. Metnar líkur á heildarlifun til 3ja ára var 80% hjá sjúklingum sem fengu ónæmismeðferð með dínútúxímabi auk ísótretínóíns, samanborið við 67% hjá sjúklingum sem fengu ísótretínóín eitt sér (log-rank-próf, p = 0,0165). Langtímaheildarlifun var metin með eftirfylgni í 5 ár eftir greiningu á lifun án meintilvika og reyndist lifun áfram betri hjá sjúklingum sem fengu ónæmismeðferð með dínútúxímabi

samanborið við þá sem fengu ísótretínóín eitt sér. Metnar líkur á heildarlifun í 5 ár voru 74% fyrir ónæmismeðferð með dínútúxímabi, samanborið við 57% fyrir ísótretínóín eitt sér (log-rank-próf, $p = 0,030$).

Greiningar á undirhópum að því er varðar svörun með tilliti til lifunar án meintilvika og heildarlifunar bentu til þess að sjúklingar með sjúkdómsleifar (minimum residual disease), DNA oflitnun (DNA hyperploidy) og þeir sem fengu beinmergshreinsun (purged bone marrow) höfðu hugsanlega ekki hag af ónæmismeðferð með dínútúxímabi.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll meðferðarprótín er möguleiki á ónæmissvörun. Upplýsingar um 409 sjúklinga sem tóku þátt í nokkrum rannsóknum á taugakímsæxli og voru með sýni til ákvörðunar á andblendingsmótefnum manna (human anti-chimeric antibodies, HACA) sýndu að 71 (17%) þróaði með sér bindandi mótefni en 15 (4%) þróuðu með sér hlutleysandi mótefnasvörun. Plasmaþéttni dínútúxímabs, einkum lággildi, hafði tilhneigingu til að vera lægri hjá sjúklingum með HACA. Engin augljós fylgni var á milli þróunar þessara mótefna og ofnæmisviðbragða.

Nýgengi mótefnamyndunar er mjög háð næmi og sértækni mælingarinnar og því getur samanburður á nýgengi mótefna gegn dínútúxímabi við nýgengi mótefna gegn öðrum lyfjum verið villandi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Unituxin hjá einum eða fleiri undirhópum barna við taugakímsæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Lyfjahvörf dínútúxímabs voru metin í klínískri rannsókn á Unituxin í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni. Í rannsókninni fengu 27 börn með taugakímsæxli með aukna áhættu (aldur: $3,9 \pm 1,9$ ár) allt að 5 lotur af Unituxin $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{sólarhring}$ með innrennsli í bláæð á 10 til 20 klst. í 4 sólarhringa í röð á 28 sólarhringa fresti. Meðalgildi (\pm staðalfrávik) hámarksþéttni dínútúxímabs í plasma var við skoðun eftir fjórða innrennsli $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls við stöðugt ástand metið sem 5,2 l.

Umbrot

Dínútúxímab er prótín og þúast má við því að umbrotaleið þess sé niðurbrot í lítil peptíð og stakar amínósýrur með alltumlykjandi prótínsundrandi ensíumum. Ekki hafa farið fram hefðbundnar rannsóknir á umbrotum.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal úthreinsunar var metið sem 0,025 l/klst. og jókst með líkamsstærð. Lokahelmingunartíminn var áætlaður 10 (+ 6) sólarhringar.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sem framkvæmd var á grundvelli allra fánlegra klínískra gagna bendir til þess að dreifing og brotthvarf dínútúxímabs séu hvorki háð aldri, kynþætti, kyni, samhliða lyfjagjöf (IL-2, GM-CSF), því hvort viðkomandi sé með háráðalekaheilkenni né skertri nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hins vegar virðast andblendingsmótefni manna (HACA) auka úthreinsun dínútúxímabs um u.þ.b. 60%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Dínútúxímab (eða einstofna mótefnið 14.18 úr músum) hefur verið gefið músum, kanínum, rottum og hundum í stökum eða endurteknum skömmtum, sem eru hærri en klínískir skammtar. Meðal annars komu fram meðferðartengdar aukaverkanir á lifur hjá rottum (sem einkenndust af blóðríki í miðju lifrablaða,

óeðlilegri frumskiptingu, lifrarfrumadrepi og trefjun kringum æðar og milli lifrarblaða (pericentral vein/interlobular fibrosis)) sem geta tengst blóðrásartruflunum og breytingum sem benda til aukinnar blóðfrumnamyndunar (hátt grisjufrumnahlutfall og/eða blóðflagnafjöldi, aukið frumumagn blóðmyndandi frumna í lærleggs- og bringubeinsmerg og/eða blóðfrumnamyndun utan beinmergs í lifur og milta). Þessar breytingar töldust mjög litlar til litlar að alvarleika og löguðust eða höfðu tilhneigingu til að lagast eftir að lyfjagjöf var hætt. Ekki varð vart við nein klínísk merki um eiturvekanir á miðtaugakerfi.

Lyfjafræðilegt öryggi

Dínútúxímab var gefið krabbaloðöpum (*Macaca fascicularis*) en það hafði áhrif á hjarta- og æðakerfi þeirra og lýsti sér í miðlungsmikilli hækkun blóðþrýstings (hjá einu af hverjum þremur dýrum) og hjartsláttar (hjá tveimur af hverjum þremur dýrum). Ekki varð vart við bein áhrif á breytur í hjartalínuriti eða á öndunarferi.

Annað

Ekki hafa farið fram neinar forklínískar rannsóknir til að meta hvort dínútúxímab getur valdið krabbameini, erfðaeiturhrifum eða eiturrifum á þroska og æxlun. Hjá karl- og kvenrottum hafði gjöf dínútúxímabs engar aukaverkanir í för með sér á æxlunarferi við útsetningu sem var a.m.k. 60-falt meiri en hafði verið rannsökuð við klínískar aðstæður.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna sem framkvæmdar hafa verið hingað til. Rannsóknirnar styðja núverandi skammtaáætlun fyrir dínútúxímab, þ.e. 17,5 mg/m²/sólarhring sem gefin eru fjóra sólarhringa í röð í fimm mánaðarlegum meðferðarlotum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Pólýsorbat 20 (E 432)
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

18 mánuðir

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við umhverfisaðstæður (minna en 25°C).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið þegar í stað nema aðferðin við að opna/leysa upp/þynna lyfið komi í veg fyrir örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymsluþol og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins fyrir notkun er að finna í kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri af gerð I með brómóbútýlgúmmítappa og smelluinnsigli úr áli sem inniheldur 5 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Dæla skal nákvæmlega réttu magni af Unituxin innrennslisþykkni, lausn, sem þarf í hvern skammt sjúklings (sjá kafla 4.2) í 100 ml poka með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn.

Draga skal upp nauðsynlegt magn af dínútúxímabi og dæla í 100 ml poka með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfslausn. Blanda skal lausnina með því að hvolfa henni varlega.

Þynning skal fara fram við smitgátaraðstæður. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið þegar í stað. Upplýsingar um geymsluþol eftir þynningu er að finna í kafla 6.3. Þynnta innrennslislausn skal nota innan 24 klst. frá því að hún er útbúin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Bretland
Sími: +44 (0)1932 664884
Fax: +44 (0)1932 573800
Netfang: druginfo@unither.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1022/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan sex mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Lýsing	Tímamörk
<p>Rannsókn án inngrips á öryggi eftir að markaðsleyfið er veitt (PASS): Til þess að meta niðurstöður um langtímaöryggi dínútúxímabs hjá sjúklingum með hættulegt (high-risk) taugakímsæxli (þ.m.t. í miðtauga- og úttaugakerfi, algengi vanstarfsemi líffæra, langtímaáhrif á vöxt og þroska innkirtla, heyrnartap, eiturrhif á hjarta og lifun) skal umsækjandi halda og senda niðurstöður úr öryggisskrá.</p> <p>Rannsóknaráætlun skal senda innan 3ja mánaða frá ákvörðun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins.</p> <p>Sendu skal skýrslu um klínísku rannsóknina fyrir</p>	06/2029
<p>PASS: Til þess að lýsa betur öryggi og ónæmissvörun við Unituxin og áhrifum þess á útsetningu fyrir lyfjum skal umsækjandi framkvæma og senda niðurstöður öryggisrannsóknar.</p> <p>Sendu skal skýrslu um klínísku rannsóknina fyrir</p>	12/2018

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKNIH

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Unituxin 3,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
dínútúxímab

2. VIRK(T) EFNI

1 ml þykkni inniheldur 3,5 mg af dínútúxímabi.
Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 17,5 mg af dínútúxímabi.

3. HJÁLPAFENI

Histidín
Pólýsorbit 20
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
17,5 mg/5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/15/1022/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Unituxin 3,5 mg/ml sæft þykkni
dínútúxímab
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

17,5 mg/5 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Unituxin 3,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn dínútúxímab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Stöku sinnum les ungur einstaklingur, sem notar þetta lyf, fylgiseðilinn, en venjulega er það foreldri eða umönnunaraðili sem les hann. Engu að síður er lesandinn ávarpaður í annarri persónu í fylgiseðlinum.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Unituxin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Unituxin
3. Hvernig Unituxin er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Unituxin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Unituxin og við hverju það er notað

Hvað Unituxin er

Unituxin er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið dínútúxímab. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast „einstofna mótefni“. Þau virka líkt og mótefni sem líkaminn framleiðir á náttúrulegan hátt. Þau hjálpa ónæmiskerfinu að ráðast á vissar frumur, svo sem krabbameinsfrumur, með því að „loða við“ þær.

Við hverju Unituxin er notað

Unituxin er notað til að meðhöndla „hættuleg taugakímsæxli“ hjá ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 12 mánaða til 17 ára.

Taugakímsæxli er tegund krabbameins sem myndast út frá afbrigðilegum taugafrumum í líkamanum. Sum taugakímsæxli eru flokkuð sem „hættuleg“ ef krabbameinið hefur dreift sér um ýmsa hluta líkamans og felur í sér ákveðnar tegundir frumna. Hættuleg taugakímsæxli eru líklegri til að koma fram aftur að meðferð lokinni.

Til að draga úr hættu á að krabbameinið taki sig upp á ný er Unituxin gefið á síðasta stigi meðferðar til að fjarlægja leifar af sjúkdómnum sem enn kynnu að vera til staðar eftir að krabbameinið hefur svarað lyfjameðferð, skurðaðgerð og samgena ígræðslu blóðfrumna (eigin blóðgjöf).

Hvernig Unituxin vinnur

Unituxin „ber kennsl á“ og tengist ákveðnum viðtaka á yfirborði frumu. Þessi viðtaki nefnist „GD2“ og finnst á yfirborði frumna taugakímsæxlis. Þegar Unituxin tengist GD2 á krabbameinsfrumum byrjar ónæmiskerfi sjúklingsins að ráðast á þessar frumur og deyða þær.

Sýnt hefur verið fram á að Unituxin hefur seinkað versnun eða bakslagi sjúkdómsins og aukið lífslíkur.

2. Áður en byrjað er að gefa Unituxin

Ekki má nota Unituxin

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dínútúxímabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en dínútúxímab er notað ef einhver óvissa er um það.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Unituxin er gefið ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið flog (krampa)
- þú ert með lifrarástandamál
- fjöldi hvítra blóðkorna eða blóðflagna í blóði þínu er lágur – sem kemur fram í prófum
- þú ert með öndunarvandamál svo sem mæði án áreynslu („hvíldarmæði“)
- þú ert með nýrnvandamál
- þú ert með sýkingar.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Unituxin er gefið.

Þú gætir fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar þú færð Unituxin í fyrsta sinn og meðan á meðferð stendur:

- **Ofnæmisviðbrögð, sem geta verið alvarleg (bráðaofnæmisviðbrögð), eða önnur viðbrögð við innrennslisgjöfnni** – Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita þegar í stað ef einhvers konar aukaverkanir koma fram meðan á innrennslisgjöfnni stendur eða eftir hana. Þau eru mjög algeng (hafa áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Merki um ofnæmisviðbrögð eru meðal annars húðútbrot, ofsakláði, bólga í andliti eða hálsi, sundl, hraður hjartsláttur eða hjartsláttarónot, mæði eða öndunarerfiðleikar, hiti, ógleði, verkir og sársauki í liðum. Fylgst verður vandlega með þessum einkennum hjá þér á meðan þér er gefið lyfið. Þér verður gefið andhistamín, sem hjálpar við að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð.
- **Háræðalekaheilkenni** vegna leka blóðþátta gegnum vegg smárra blóðæða – þetta getur valdið hraðri bólgu í handleggjum, fúleggjum og öðrum hlutum líkamans, hröðu blóðþrýstingsfalli, vægum svima og öndunarerfiðleikum.
- **Verkir** – Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita af verkjum sem þú færð. Þetta er mjög algengt meðan á meðferð stendur (hefur áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þú færð verkjastillandi lyf (svo sem parasetamól, íbúprófen og morfín) til að hjálpa til við að koma í veg fyrir og draga úr verkjum. Nánari upplýsingar um aukaverkanir í formi verkja er að finna í kafla 4.
- **Lágþrýstingur** – getur valdið sundli eða yfirliði.
- **Augnvandamál** – Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við einhver augnvandamál eða breytingar á sjón.
- **Blóðsýkingar** – Látið lækinn vita ef vart verður við hita, kuldaþroll eða yfirliðstilfinningu eða sundl.
- **Taugavandamál** – Þú finnur ef til vill fyrir dofa, náladofa eða sviða í höndum, á fótum eða handleggjum, minnkaðri tilfinningu eða slappleika í hreyfingum (útlægur taugakvilli).

Tæmandi lista yfir þekktar aukaverkanir er að finna í kafla 4.

Prófanir

Læknirinn mun taka blóðsýni og hugsanlega gera sjónprófanir á meðan þú tekur lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða Unituxin

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld og jurtalyf.

Einkum skal láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur nýlega notað:

- lyf sem nefnast „barksterar“ – en þau geta haft áhrif á starfsemi ónæmiskerfisins, sem er mikilvægt svo Unituxin virki rétt.
- „ónæmisglóbúlín í bláæð“ – í tvær vikur áður en Unituxin-meðferð hefst og a.m.k. eina viku eftir að meðferð er lokið má ekki nota þessa tegund af lyfjum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skal láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en byrjað er að gefa þér Unituxin.

Meðganga

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið.
- Ef þú ert á barneignaraldri og notar ekki getnaðarvörn skaltu leita ráða hjá læknum áður en lyfið er gefið.
- Mælt er með því að nota getnaðarvarnir í 6 mánuði eftir að meðferð með lyfinu er hætt.

Brjóstgjöf

- Sértu með barn á brjósti skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er gefið.
- Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lyfinu stendur. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvort lyfið getur borist í brjóstamjólk. Ráðlagt er að 6 mánuðir líði frá því að meðferð með Unituxin er hætt þar til brjóstgjöf hefst.

Akstur og notkun véla

Margar aukaverkanir fylgja Unituxin og það hefur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Unituxin inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) á skammt. Það þýðir að lyfið er nær „natríumfrítt“.

3. Hvernig Unituxin er gefið

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun gefa þér Unituxin á meðan þú ert á sjúkrahúsi. Það er gefið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð).

Unituxin er notað með þremur öðrum lyfjum, sem heita:

- Ísótretínóín
- GM-CSF
- IL-2.

Þér verða gefin þessi lyf í sex meðferðarlotum. Hver meðferðarlota tekur einn mánuð. Ekki verða öll lyfin gefin í hverri meðferðarlota.

Hve mikið er gefið

Unituxin er gefið í fimm af alls sex meðferðarlotum. Ráðlagður skammtur er 17,5 mg/m². Læknirinn finnur út skammtinn þinn á grundvelli líkamsyfirborðs.

Í meðferðarlotum (mánuðum) 1, 3 og 5

- Unituxin er gefið með dreypi í bláæð – í u.þ.b. 10 klst. á hverjum degi í fjóra daga.
- GM-CSF er gefið annað hvort með sprautu undir húð eða með dreypi í bláæð á hverjum degi í 14 daga.
- Ísótretínóín er gefið með inntöku í munn síðustu 14 dagana í hverri meðferðarlotu.

Í meðferðarlotum (mánuðum) 2 og 4

- Unituxin er gefið með dreypi í bláæð – í u.þ.b. 10 klst. á dag í fjóra daga.
- IL-2 er gefið með dreypi í bláæð fjóra daga í röð (samfelld innrennsli) – fjóra fyrstu daga fyrstu vikunnar og fyrstu fjóra daga í annarri viku í hverri meðferðarlotu.
- Ísótretínóín er gefið með inntöku í munn síðustu 14 daga í hverri meðferðarlotu.

Í meðferðarlotu (mánuði) 6

- Ísótretínóín verður eingöngu gefið í inntöku.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu fylgjast með þér meðan á innrennslisgjöf stendur og eftir hana. Til að minnka hættu á aukaverkunum kann læknirinn að lengja tímann sem Unituxin innrennslisgjöfin tekur upp í 20 klst. Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf, sem er gefið ásamt GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni, valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita þegar í stað ef vart verður við eftirfarandi:

- Hvers konar ofnæmisviðbrögð eða önnur viðbrögð á stungustað – á meðal einkenna geta verið húðútbrot, ofsakláði, bólgur í andliti eða hálsi, sundl, hraður hjartsláttur eða hjartsláttarótt, mæði og öndunarerfiðleikar, hiti, ógleði, verkir og sársauki í liðum.
- Hröð bólga í handleggjum, fótleggjum og öðrum líkamshlutum, hratt blóðþrýstingsfall, vægur svimi og öndunarerfiðleikar (háráðalekaheilkenni).
- Hvers kyns verkir: Í magga, hálsi, brjósti, andliti, höndum, fótum, fótleggjum eða handleggjum (svo sem dofi eða sviði), baki, hálsi, liðum, beinum, vöðvum, munni, augum, kynfærum.

Þessi viðbrögð eru mjög algeng (hafa áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita þegar í stað ef vart verður við einhverja af þessum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir sem lyfið getur haft í för með sér eru meðal annars:

Mjög algengar aukaverkanir (geta haft áhrif á fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hósti
- kláði
- minnkuð matarlyst
- niðurgangur, ógleði
- lágþrýstingur, sem getur valdið sundli eða yfirlíði, eða háþrýstingur
- óeðlilegar blóðrannsóknaniðurstöður, svo sem fáar blóðflögur, fá rauð eða hvít blóðkorn, lítið magn albúmíns í blóði (þetta getur valdið bólgu, slappleika og þreytu), óeðlileg lifrarstarfsemi, lítið magn af kalíum, natríum, kalsíum eða fosfötum eða mikið magn glúkósa.

Algengar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þyngdartap, þyngdaraukning
- hrollur
- höfuðverkur
- þreytutilfinning, þirringur
- hægðatregða, blóð í hægðum
- taugaskemmdir um líkamann, sem geta haft áhrif á hreyfingar
- óskýr sjón, ljósnæmi, sjáöldur augna haldast stór („útvíkuð“)
- þvagtregða, blóð eða prótín í þvagi
- aukin hættu á sýkingum, einkum sem tengjast innrennslistækjum sem notuð eru við lyfjagjöfina, sýkingar í blóði eða meltingarvegi
- húðvandamál á stungustað, rauð útbrot með litlum hnúðum
- óeðlilegar blóðrannsóknaniðurstöður, svo sem lág gildi magnesíums, glúkósa, há sýrugildi og há gildi kreatíníns.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sjáöldur misstór
- vökvi í eða umhverfis lungu
- nýrnabilun
- ofvirkur skjaldkirtill
- sermissótt – sjúkleiki sem svipar til ofnæmis
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- bólga í afturhluta heila (afturkræft aftara heilakvillaheilkenni eða PRES) – á meðal einkenna geta verið háþrýstingur, höfuðverkur, flogaköst, breytt sjón eða hegðun, syfja eða þreytutilfinning.
- ódæmigert blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni (aHUS) – sjúkdómur sem hefur áhrif á blóðrás og nýru – á meðal einkenna geta verið inflúensulík einkenni sem ekki hverfa, ringlun, svefnhöfði, lystarleysi eða dökkleitt þvagi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Unituxin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við umhverfisaðstæður (undir 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota þynntu lausnina þegar í stað.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða aflitun áður en lyfið er gefið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn fargar lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Unituxin inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dínútúxímab. Hvert hettuglas inniheldur 17,5 mg af dínútúxímabi í 5 ml. Hver ml

- Þykknis inniheldur 3,5 mg af dínútúxímabi.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, pólýsorbit 20 (E 432), natríumklóríð og vatn til inndælingar. Nánari upplýsingar um natríum er að finna í kafla 2.

Lýsing á útliti Unituxin og pakkningastærðir

Unituxin er tært, litlaust innrennslislyf, lausn, sem afgreitt er í glæru hettuglasi úr gleri. Ein askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

United Therapeutics Europe, Ltd.
 Unither House
 Curfew Bell Road
 Chertsey
 Surrey
 KT16 9FG
 Bretland
 Sími: +44 (0)1932 664884
 Fax: +44 (0)1932 573800
 Netfang: druginfo@unither.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

<----->

Skammtar og lyfjagjöf

Unituxin má eingöngu nota á sjúkrahúsum og má aðeins gefa undir umsjón læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja. Aðeins heilbrigðisstarfsmaður sem er búinn undir að takast á við alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðafnæmi, má gefa lyfið og aðeins má gefa það þar sem aðstaða gerir kleift að beita fullum endurlífgunaraðgerðum án tafar.

Skammtar

Unituxin skal gefa með innrennsli í bláæð í fimm meðferðarlotum þar sem dagskammtur er 17,5 mg/m². Lyfið er gefið á degi 4–7 í meðferðarlotum 1, 3 og 5 (hver meðferðarlota varir í um 24 sólarhringa) og á degi 8–11 í meðferðarlotum 2 og 4 (hver af þessum meðferðarlotum varir í um 28 sólarhringa).

Lyfin sem notuð eru í meðferðinni eru dínútúxímab, GM-CSF, IL-2 og ísótretínóín, sem gefin eru í sex meðferðarlotum í röð. Heildarskammtaáætlun er lýst í töflu 1 og töflu 2.

Tafla 1: Meðferðarlotur 1, 3 og 5 – skammtaáætlun fyrir Unituxin, GM-CSF og ísótretínóín

Sólarhringur	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	
Dínútúxímab ²				X	X	X	X								

Ísótretínóín											X	X	X	X	X
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---	---	---

¹ Hvítkornavaxtarþáttur (GM-CSF): 250 µg/m²/sólarhring, sem gefin eru annað hvort með inndælingu undir húð (eindregið ráðlagt) eða með innrennsli í bláæð á 2 klst.

² Dínútúxímab: 17,5 mg/m²/sólarhring, gefið með innrennsli í bláæð á 10–20 klst.

³ Ísótretínóín: Fyrir líkamsþyngd yfir 12 kg: 80 mg/m² til inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 160 mg/m²/sólarhring; fyrir líkamsþyngd allt að 12 kg: 2,67 mg/kg gefið með inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 5,33 mg/kg/sólarhring (hækkið skammt upp í næstu 10 mg).

Tafla 2: Meðferðarlotur 2 og 4 – skammtaáætlun fyrir Unituxin og IL-2; meðferðarlotur 2, 4 og 6 – skammtaáætlun fyrir ísótretínóín

Sólarhringur	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		
Dínútúxímab ²								X	X	X	X		
Ísótretínóín ³													X

¹ Interleukín-2 (IL-2): 3 MIU/m²/sólarhring gefið með samfelldu innrennsli í 96 klst. á dögum 1-4 og 4,5 MIU/m²/sólarhring á dögum 8-11.

² Dínútúxímab: 17,5 mg/m²/sólarhring, gefið með innrennsli í bláæð á 10–20 klst.

³ Ísótretínóín: Fyrir líkamsþyngd yfir 12 kg: 80 mg/m² til inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 160 mg/m²/sólarhring; fyrir líkamsþyngd allt að 12 kg: 2,67 mg/kg til inntöku tvisvar á sólarhring með heildarskammti 5,33 mg/kg/sólarhring (hækkið skammt upp í næstu 10 mg).

Áður en hver meðferðarlota er hafin skal skoða töflu 3, sem hefur að geyma viðmið yfir skilyrði sem þarf að meta.

Tafla 3: Klínísk viðmið sem þarf að meta áður en hver meðferðarlota með Unituxin er hafin.

Miðtaugakerfi, eiturverkanir
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til eiturverkun á miðtaugakerfi er komin á stig 1 eða er horfin og/eða góð stjórn er á krampaflogum.
Vanstarfsemi lifrar
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja fyrstu meðferðarlotu þar til alanínamínótransferasinn (ALT) er kominn undir 5-föld eðlileg efri mörk (ULN). Frestið því að byrja á meðferðarlotum 2-6 þar til ALT-gildi er minna en 10-föld eðlileg efri mörk (ULN).
Blóðflagnafæð
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til blóðflagnafjöldi er a.m.k. 20.000/µl. Sé sjúklingur með meinvörp í miðtaugakerfi skal fresta því að byrja meðferðarlotu og gefa blóðflögur til að viðhalda blóðflagnafjölda í a.m.k. 50.000/µl.
Vanstarfsemi öndunarfæra
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til hvíldarmæði hefur lagast og/eða útlæg súrefnismettun er a.m.k. 94% í innlofti.
Vanstarfsemi nýrna
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til kreatínúthreinsun eða gauklasíunarhraði (GFR) er a.m.k. 70 ml/mín/1,73 m².
Altæk sýking eða blóðeitrun
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til altæk sýking eða blóðeitrun hefur lagast.
Hvítfrumnafæð
<ul style="list-style-type: none"> Frestið því að hefja meðferðarlotu þar til heildarfjöldi átfrumna (APC) er a.m.k. 1.000/µl.

Auk ofangreindra skilyrða þarf að beita klínískri dómgreind við mat á hjarta- og æðastarfsemi sjúklings.

Skammtaáætlun

Tafla 4 veitir leiðbeiningar um skammtaáætlun dínútúxímabs, GM-CSF og IL-2. Uppfylli sjúklingar skilyrði fyrir því að að hætta lyfjagjöf má halda meðferð áfram með ísótretínóíni eftir því sem klínísk þörf er á.

Tafla 4: Leiðbeiningar um skammtaádlögun til að stjórna aukaverkunum sem koma fram í meðferð meðan á gjöf á dínútúxímabi í samsetningu með GM-CSF, IL-2 og ísótretínóíni stendur.

Ofnæmisviðbrögð	
<i>Stig 1 eða 2</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Dragið úr hraða innrennslis niður í 0,875 mg/m²/klst. • Grípið til stuðningsaðgerða.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið aftur innrennslisgjöf á upphaflegum hraða. Ef það þolist ekki skal minnka hraða niður í 0,875 mg/m²/klst.
<i>Stig 3 eða 4</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið þegar í stað að gefa dínútúxímab og að gefa GM-CSF eða IL-2 í bláæð. • Grípið til stuðningsaðgerða.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Ef teikn og einkenni hverfa hratt við ofangreindar ráðstafanir má halda áfram að gefa dínútúxímab með innrennslis á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. • Ekki má gefa GM-CSF eða IL-2 aftur fyrr en daginn eftir. • Í GM-CSF meðferðarlotum skal gefa 50% af skammti GM-CSF næsta dag, og ef það þolist má gefa fullan skammt af GM-CSF þegar búið er að gefa dínútúxímabsskammtinn fyrir þá meðferðarlotu. • Í IL-2 meðferðarlotum skal gefa 50% af IL-2 skammtinum frá og með næsta degi og halda áfram út meðferðarlotuna. • Ef einkenni koma aftur fram við að bæta GM-CSF eða IL-2 við skal hætta gjöf GM-CSF eða IL-2 og dínútúxímabs. • Hverfi einkennin daginn eftir skal aftur byrja að gefa dínútúxímab á þeim hraða sem þolist án GM-CSF og IL-2.
Endurkoma	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið gjöf dínútúxímabs og GM-CSF eða IL-2 það sem eftir er dagsins. • Ef einkenni hverfa þann dag skal halda áfram næsta dag með lyfjaforgjöf við gjörgæsluáæðstæður.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> • Viðhaldið í öllum síðari meðferðarlotum með GM-CSF eða IL-2 þeim innrennslis hraða dínútúxímabs sem þolist.
Bráðaofnæmi	
<i>Stig 3 eða 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið varanlega lyfjagjöf með dínútúxímabi og GM-CSF eða IL-2.
Háræðalekaheilkenni	
<i>Stig 3 (alvarlegt)</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið þegar í stað að gefa dínútúxímab og að gefa GM-CSF eða IL-2 í bláæð. • Grípið til stuðningsaðgerða.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið aftur að gefa dínútúxímab með innrennslis á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. • Byrjið aftur að gefa GM-CSF eða IL-2 daginn eftir, á 50% af skammtinum fram að síðasta skammti af dínútúxímabi fyrir þá meðferðarlotu.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> • Ef sjúklingur þoldi 50% skammt af GM-CSF eða IL-2 skal byrja á þeim skammti og gefa dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. Ef það þolist skal auka gjöfina á GM-CSF eða IL-2 í fullan skammt daginn eftir. • Ef GM-CSF þolist ekki á 50% skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af GM-CSF meðferðarlotunum. • Ef IL-2 þolist ekki á 50% skammti skal gefa GM-CSF í staðinn það sem eftir er af IL-2 meðferðarlotunum.
<i>Stig 4 (lífshættulegt)</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2 í þeirri meðferðarlotu.

	<ul style="list-style-type: none"> • Grípið til stuðningsaðgerða.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> • Ef háráðalekaheilkenni kom fram í IL-2 meðferðarlotunni skal gefa GM-CSF í staðinn það sem eftir er af IL-2 meðferðarlotum. • Ef háráðalekaheilkenni kom fram í GM-CSF meðferðarlotunni skal gefa dínútúxímab eitt sér í síðari GM-CSF meðferðarlotum.
Blóðnatríumlækkun	
<i>Stig 4 (lífshættulegt) - <120 mmól/l þrátt fyrir viðeigandi vökvastjórnun</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Lágþrýstingur	
<i>Lágþrýstingur og/eða slagbilsþrýstingur undir 70 mmHg eða lækkun niður í meira en 15% undir upphafsgildi</i>	
Þegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið að gefa dínútúxímab og að gefa GM-CSF eða IL-2 í bláæð. • Grípið til stuðningsaðgerða.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið aftur að gefa dínútúxímab með innrennsli á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. • Ef blóðþrýstingur er stöðugur í a.m.k. 2 klst. skal byrja aftur að gefa GM-CSF eða IL-2. • Ef blóðþrýstingur er stöðugur í a.m.k. 2 klst. eftir að byrjað er aftur að gefa GM-CSF eða IL-2 skal auka innrennsli á dínútúxímabi í 1,75 mg/m²/klst.
Endurkoma	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2. • Byrjið aftur að gefa dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. þegar blóðþrýstingur er orðinn stöðugur.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið aftur að gefa GM-CSF eða IL-2 daginn eftir á 50% af skammtinum ef blóðþrýstingur helst stöðugur. • Byrjið að gefa GM-CSF eða IL-2 á 50% af skammtinum þegar þessi lyf eru gefin með dínútúxímabi. Aukið síðan í fullan skammt, ef það þolist, það sem eftir er af meðferðarlotunni. • Ef GM-CSF þolist ekki á 50% skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af meðferðarlotunni. • Ef IL-2 þolist ekki á 50% skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af meðferðarlotunum.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> • Byrjið að gefa GM-CSF eða IL-2 á 50% af skammtinum, aukið í fullan skammt næsta dag ef það þolist. • Ef GM-CSF þolist ekki við 50% af skammti skal gefa dínútúxímab eitt sér það sem eftir er af GM-CSF meðferðarlotunum. • Ef IL-2 þolist ekki við 50% af skammti skal gefa GM-CSF í staðinn það sem eftir er af IL-2 meðferðarlotunum.
Taugakvillar í auga	
<i>Útvíkkað sjáaldur með hægum ljósviðbrögðum</i>	
Þegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> • Gefið dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. og byrjið aftur að gefa GM-CSF eða IL-2.
Endurkoma	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið að gefa dínútúxímab, GM-CSF og IL-2 það sem eftir er af meðferðarlotunum.
Síðari meðferðarlotur	<ul style="list-style-type: none"> • Séu frábrigði stöðug eða batna fyrir næstu meðferðarlotu skal gefa dínútúxímab á hraðanum 0,875 mg/m²/klst. og fullan skammt af GM-CSF eða IL-2. • Ef það þolist án þess að einkenni versni skal gefa dínútúxímab á hraðanum 1,75 mg/m²/klst. í síðari meðferðarlotum. • Ef einkenni koma upp aftur skal hætta að gefa dínútúxímab, GM-CSF og IL-2 það sem eftir er af meðferðarlotunum.
Sermissótt	
<i>Stig 4 (lífshættulegt)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.

Altæk sýking eða sýklasótt	
<i>Stig 3 eða 4</i>	
Pegar einkenni byrja	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2 það sem eftir er af meðferðarlotunni.
Eftir hjöðnun	<ul style="list-style-type: none"> Haldið áfram áætluðum síðari dínútúxímab- og GM-CSF- eða IL-2- meðferðarlotum.
Verkir	
<i>Stig 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Útlægur taugakvilli	
<i>Stig 2, útlægur hreyfitaugakvilli</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
<i>Stig 3 (skynbreytingar í meira en 2 vikur, hlutlægt metinn hreyfislappleiki) eða stig 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Hættið að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.
Ódæmigert blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni	
	Hættið varanlega að gefa dínútúxímab og GM-CSF eða IL-2.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Unituxin hjá börnum yngri en 12 mánaða.

Lyfjagjöf

Unituxin skal ekki gefa sem stakan skammt (bolus) eða hleðsluskammt í bláæð. Lyfið skal gefa með innrennsli í bláæð á 10 klst. Byrjað er á skömmtunarhraðanum 0,875 mg/m²/klst. og er þeim hraða haldið í 30 mínútur; svo er hraðinn aukinn í 1,75 mg/m²/klst. og haldið áfram á þeim hraða það sem eftir er af innrennslisgjöfinni ef það þolist. Lengja má innrennslistímamann í 20 klst. til að lágmarka viðbrögð meðan á innrennsli stendur hjá þeim sem ekki svara nægilega vel öðrum stuðningsaðgerðum. Stöðva skal innrennsli eftir 20 klst. jafnvel þótt ekki sé hægt að gefa fullan skammt innan þess tímaramma.

Ávallt skal íhuga lyfjaforgjöf áður en hver innrennslisgjöf er hafin.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 í Samantekt á eiginleikum lyfsins um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Frábendingar

Ofnæmi (á stigi 4) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 í Samantekt á eiginleikum lyfsins.

Sérstök varnaðarorð og varuðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Lyfjaforgjöf með andhistamíni (t.d. hýdroxýsíní eða dífenhýdramíní) skal fara fram með inndælingu í bláæð u.þ.b. 20 mínútum áður en byrjað er á hverri dínútúxímab innrennslisgjöf. Ráðlagt er að gjöf andhistamínlyfs sé endurtekin á 4–6 klst. fresti eftir þörfum meðan á Unituxin innrennsli stendur.

Hafa skal gætur á hugsanlegum teiknum og einkennum innrennslistengdra aukaverkana hjá sjúklingum í 4 klukkustundir eftir að innrennsli Unituxin lýkur.

Á meðan dínútúxímab er gefið skulu adrenalín og hýdrókortísón til gjafar í bláæð vera til taks við rúmið án tafar til að meðhöndla lífshættuleg ofnæmisviðbrögð. Ráðlagt er að meðferð við slíkum viðbrögðum feli einnig í sér að hýdrókortísón sé gefið með stökum skammti (bolus) í bláæð og adrenalín sé gefið með stökum skammti (bolus) einu sinni á 3–5 mínútna fresti eftir því sem nauðsynlegt er eftir klínískum viðbrögðum.

Allt eftir alvarleika aukaverkana skal draga úr innrennslisraða eða hætta meðferð.

Háræðalekaheilkenni

Líkur á háráðalekaheilkenni (capillary leak syndrome) aukast þegar dínútúxímab er gefið samhliða IL-2.

Ráðlegt er að gefa metólasón til inntöku eða fúrósemíð í bláæð á 6–12 klst. fresti eftir þörfum. Viðbótarsúrefni, öndunaraðstoð og uppþátarmeðferð með albúmíni skal beita eftir því sem nauðsynlegt er samkvæmt klínískum viðbrögðum.

Meðal einkenna og teikna eru lágbrýstingur, almennur bjúgur, skínuholsvökvi, andnauð, lungnabjúgur og bráð nýrnabilun tengd blóðalbúmínlækkun og blóðstyrkt (haemoconcentration).

Verkur

Alvarlegur verkur (stig 3 eða 4) kemur oftast fram í fyrstu 4 sólarhringa meðferðarlotunni með dínútúxímabi en dvínar oft með tímanum í síðari meðferðarlotum.

Ef um svæsinn verkur er að ræða skal draga úr innrennslisraða Unituxin niður í 0,875 mg/m²/klst. Hætta skal gjöf Unituxin ef ekki næst viðunandi stjórn á verkjum þrátt fyrir að hægt sé á innrennsli og hámarksstuðningsaðgerðum sé beitt.

Gefa skal parasetamól með inntöku 20 mínútum fyrir upphaf hvers innrennslis á dínútúxímabi og endurtaka það á 4–6 klst. fresti eftir þörfum. Regluleg gjöf á 4–6 klst. fresti er ráðlögð þegar IL-2 er gefið samhliða. Gefa skal íbúprófen til inntöku á 6 klst. fresti milli skammta af parasetamóli ef nauðsynlegt er vegna þrálátra verkja. Ekki skal gefa íbúprófen ef merki eru um blóðflagnafæð, blæðingar eða skerta nýrnastarfsemi.

Ráðlagt er að gefa ópíóíð á borð við morfínsúlfat með innrennsli í bláæð fyrir hvert innrennsli á dínútúxímabi og halda skal því áfram með innrennsli í bláæð meðan á meðferð stendur og í 2 klst. eftir að meðferð lýkur. Einnig er ráðlagt að gefa til viðbótar staka ópíóíð skammta í bláæð eftir þörfum við verkjum allt að því einu sinni á 2 klst. fresti meðan á dínútúxímab innrennsli stendur. Ef morfín þolist ekki má nota fentanýl eða hýdrómorfón.

Lídókaín má gefa með innrennsli í bláæð (2 mg/kg í 50 ml af 0,9% natríumklóríði) í 30 mínútur áður en byrjað er á hverju innrennsli á dínútúxímabi og skal halda slíkri gjöf áfram með innrennsli í bláæð á hraðanum 1 mg/kg/klst. í allt að 2 klst. eftir að meðferð lýkur. Hætta skal innrennsli á lídókaíni ef sjúklingur finnur fyrir sundli, dofa kringum munn eða eyrnasuði.

Þegar hafin er morfínlyfjaförgjöf má gefa gabapentín í inntöku á 10 mg/kg/sólarhring. Í framhaldinu má auka skammtinn (í að hámarki 60 mg/kg/sólarhring eða 3.600 mg/sólarhring) eftir þörfum til að draga úr verkjum.

Lágbrýstingur

Gefa skal í bláæð natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (10 ml/kg) í eina klst. rétt fyrir dínútúxímab innrennslið. Komi fram lágbrýstingur er hægt að endurtaka gjöfina eða gefa albúmín í bláæð eða pökkuð rauð blóðkorn eftir því sem klínísk þörf er á. Ráðlagt er að veita einnig æðaþrengjandi meðferð ef nauðsynlegt er til að koma aftur á viðunandi gegnumflæðisþrýstingi.

Taugakvillar í auga

Augntruflanir geta komið fram, einkum við endurteknar meðferðarlotur. Venjulega ganga þessar breytingar til baka með tímanum. Sjúklingar ættu að fara í augnrannsókn áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með breytingum á sjón.

Vanstarfsemi lifrar

Ráðlagt er að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi meðan á ónæmis meðferð með dínútúxímabi stendur.

Altækar sýkingar

Algengt er að sjúklingar séu með miðlægan æðalegg í bláæð og þegar um er að ræða fyrri samgena stofnfrumuígræðslu eru þeir líklegir til að vera með ónæmisveikleika í meðferð og eiga því á hættu að verða fyrir altækri sýkingu. Engin merki mega vera hjá sjúklingum um altæka sýkingu og ná verður stjórn á hvers konar sýkingu sem fundist hefur áður en meðferð hefst.

Frábrigði í niðurstöðum prófana á rannsóknastofu

Greint hefur verið frá óeðlilegum blóðsaltagildum hjá sjúklingum sem fengu Unituxin. Fylgjast skal daglega með blóðsöltum meðan á meðferð með Unituxin stendur yfir.

Ódæmigert blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni

Greint hefur verið frá blóðlýsu-þvageitrunarheilkenni án þess að fyrir lægi skjalfest sýking, sem leiddi til vanstarfsemi nýrna, óeðlilegra blóðsaltagilda, blóðleysis og háþrýstings. Grípa skal til stuðningsaðgerða, þ. á m. eftirlits með vökvabúskap, óeðlilegum blóðsaltagildum, háþrýstingi og blóðleysi

Natríuminntaka

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) á skammt. Það þýðir að lyfið er nær natríumfrítt.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi