

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Unituxin 3,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder 3,5 mg dinutuksimab.

Hvert hetteglass inneholder 17,5 mg dinutuksimab i 5 ml.

Dinutuksimab er et kimært humant/mus monoklonalt antistoff produsert i en murin myelom-cellelinje (Sp2/0) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert 5 ml hetteglass inneholder 17,2 mg natrium. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Gjennomsiktig, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Unituxin er indisert til behandling av høyrisiko nevroblastom hos pasienter i alderen 12 måneder til 17 år, som tidligere har fått induksjonskjemoterapi og som hadde delvis respons, etterfulgt av myeloablative behandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Det administreres i kombinasjon med granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2) og isotretinoin.

4.2 Dosering og administrasjonsmetode

Unituxin er begrenset til bruk ved sykehus og må kun administreres under oppsyn av en lege som er opplært i bruken av onkologiske behandlinger. Det må administreres av helsepersonale som er opplært i å kontrollere alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylakse, i et miljø hvor komplett gjenopplivningsutstyr er øyeblikkelig tilgjengelig.

Dosering

Unituxin skal administreres ved intravenøs infusjon over fem faser ved en daglig dose på 17,5 mg/m². Det administreres på Dag 4–7 i løpet av Fase 1, 3 og 5 (hver fase varer omtrent 24 dager) og på Dag 8–11 i løpet av Fase 2 og 4 (hver fase varer omtrent 28 dager).

Behandlingsregimet består av dinutuksimab, GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, administrert over seks påfølgende faser. Det komplette doseringsregimet er presentert i tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1: Fase 1, 3, og 5 doseringsplan 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	
Dinutuksimab ²				X	X	X	X								
Isotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor (GM-CSF): 250 mikrog/m²/dag, administrert enten ved subkutan injeksjon (sterkt anbefalt) eller intravenøs infusjon over 2 timer.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dag, administrert ved intravenøs infusjon over 10–20 timer.

³ Isotretinoin: for kroppsvekt over 12 kg: 80 mg/m² administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 160 mg/m²/dag, for kroppsvekt inntil 12 kg: 2,67 mg/kg administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 5,33 mg/kg/dag (avrund dose inntil nærmeste 10 mg).

Tabell 2: Fase 2 og 4 doseringsplan for Unituxin og IL-2; Fase 2, 4, og 6 doseringsplan 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		
Dinutuksimab ²								X	X	X	X		
Isotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m²/dag administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon over 96 timer på Dag 1-4 og 4,5 MIU/m²/dag på Dag 8-11.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dag, administrert ved intravenøs infusjon over 10–20 timer.

³ Isotretinoin: for kroppsvekt over 12 kg: 80 mg/m² administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 160 mg/m²/dag, for kroppsvekt inntil 12 kg: 2,67 mg/kg administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 5,33 mg/kg/dag (avrund dose inntil nærmeste 10 mg).

Før oppstart av hver behandlingsfase, les tabell 3, som er en liste over kriterier som må evalueres.

Tabell 3: Kliniske kriterier som må evalueres før oppstart av hver behandlingsfase med Unituxin

Toksisitet i sentralnervesystemet (CNS)
• Utsett faseoppstart til CNS-toksisitet er grad 1 eller forsvunnet og/eller anfall er godt kontrollert.
Nedsatt leverfunksjon
• Utsett oppstart av første fase til alanin-aminotransferase (ALAT) er mindre enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN). Utsett innledning av fase 2–6 til ALAT er mindre enn 10 ganger ULN.
Trombocytopeni
• Utsett oppstart av fasen til antall blodplater er minst 20 000/mikrol.
• Dersom pasienten har CNS-metastaser, skal oppstart av fasen utsettes og blodplateoverføring utføres for å opprettholde antall blodplater på minst 50 000/mikrol.
Respiratorisk dysfunksjon
• Utsett oppstart av fase til dyspné ved hvile har opphørt og/eller perifer oksygenmetning er minst 94 % ved romluft.
Nedsatt nyrefunksjon
• Utsett oppstart av fase til kreatininclearance eller glomerulær filtreringshastighet (GFR) er minst 70 ml/min/1,73 m ² .
Systemisk infeksjon eller sepsis
• Utsett oppstart av fase til systemisk infeksjon eller sepsis er gått tilbake.
Leukopeni
• Utsett oppstart av første fase til absolutt antall fagocytter (APC) er minst 1,000/mikrol.

I tillegg til de ovenstående kriteriene må pasientens kardiovaskulære funksjoner tas i betraktning under evalueringen.

Dosejustering

Tabell 4 gir en veiledning for dosejustering av dinutuksimab, GM-CSF og IL-2. Om pasientene oppfyller kriterier for seponering av disse medikamentene, kan behandling fortsette med isotretinoin som klinisk indisert.

Tabell 4: Veiledning for dosejustering for kontroll av bivirkninger som oppstår under behandling i løpet av administrasjon av dinutuksimab i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin.

Allergiske reaksjoner	
<i>Grad 1 eller 2</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Reduser infusjonshastigheten til 0,875 mg/m²/t. • Administrer støttetiltak (se pkt. 4.4).
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsett infusjon ved den opprinnelige hastigheten. Hvis dette ikke tolereres, må hastigheten reduseres til 0,875 mg/m²/t.
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer øyeblikkelig dinutuksimab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. • Administrer støttetiltak (se pkt. 4.4).
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom tegn eller symptomer forsvinner hurtig med ovenstående tiltak, kan dinutuksimab-infusjon fortsettes ved en hastighet på 0,875 mg/m²/t. • Ikke fortsett GM-CSF eller IL-2 før neste dag. • For GM-CSF-faser, administrer GM-CSF ved 50 % av dosen fra neste dag, og om det tåles, kan GM-CSF gis ved hel dose etter fullført dinutuksimab-dosering for den fasen. • For IL-2-faser administreres IL-2 ved 50 % av dosen fra neste dag og fortsettes resten av fasen. • Dersom symptomene vender tilbake ved tillegg av GM-CSF eller IL-2, seponer GM-CSF eller IL-2 og dinutuksimab. • Dersom symptomene forsvinner neste dag, fortsett med dinutuksimab ved tolerert hastighet uten GM-CSF eller IL-2.
Tilbakefall	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2 for den dagen. • Dersom symptomene forsvinner den dagen, fortsett neste dag med premedisinering ved intensivavdeling (se pkt. 4.4).
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> • Opprethold tolerert infusjonshastighet for dinutuksimab for alle påfølgende faser med GM-CSF eller IL-2.
Anafylaksi	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Kapillærlekkasjesyndrom	
<i>Grad 3 (alvorlig)</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. • Administrer støttetiltak (se pkt. 4.4).
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsett dinutuksimab-infusjon ved 0,875 mg/m²/t. • Fortsett med GM-CSF eller IL-2 neste dag ved 50 % av dosen til den siste dosen med dinutuksimab for den fasen.
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom pasienten tålte 50 % av dosen med GM-CSF eller IL-2, start med denne dosen og en dinutuksimabhastighet på 0,875 mg/m²/t. Om det tåles, øk GM-CSF eller IL-2 til full dose neste dag. • Dersom GM-CSF ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av GM-CSF-fasene. Dersom IL-2 ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer GM-CSF under den gjenværende delen av IL-2-fasene.
<i>Grad 4 (livstruende)</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2 for den fasen. • Administrer støttetiltak (se pkt. 4.4).
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom kapillærlekkasje oppstod under IL-2-fasen, erstatt GM-CSF for de gjenværende IL-2-fasene.

	<ul style="list-style-type: none"> Dersom kapillærlekkasje oppstod under GM-CSF fasen, administrer dinutuksimab alene i de påfølgende GM-CSF-fasene.
Hyponatremi	
<i>Grad 4 (livstruende) - < 120 mmol/l til tross for riktig væskeadministrasjon</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Hypotensjon	
<i>Symptomatisk og/eller systolisk BT mindre enn 70 mmHg eller en reduksjon som er mer enn 15 % under baselinje</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. Administrer støttetiltak (se pkt. 4.4).
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Fortsett dinutuksimab-infusjon ved 0,875 mg/m²/t. Dersom blodtrykket (BT) forblir stabilt i 2 timer, fortsett GM-CSF eller IL-2. Dersom BT forblir stabilt i minst 2 timer etter fortsettelse av GM-CSF eller IL-2, øk dinutuksimab-infusjon til 1,75 mg/m²/t.
Tilbakefall	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2. Fortsett dinutuksimab ved 0,875 mg/m²/t så snart BT er stabilt.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Fortsett GM-CSF eller IL-2 neste dag ved 50 % av dosen om BT forblir stabilt. Start GM-CSF eller IL-2 ved 50 % av dosen når administrert med dinutuksimab. Deretter økes til full dose dersom det tåles i den gjenværende delen av fasen. Dersom GM-CSF ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av fasen. Dersom IL-2 ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av fasen
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> Start GM-CSF eller IL-2 ved 50 % av dosen, øk til hel dose om det tåles neste dag. Dersom GM-CSF ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av GM-CSF fasene. Dersom IL-2 ikke tåles ved 50 % av dosen, erstatt med GM-CSF under den gjenværende delen av IL-2-fasene.
Nevrologiske øyesykdommer	
<i>Dilatert pupille med langsom lysrefleks</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Administrer dinutuksimab ved 0,875 mg/m²/t og fortsett GM-CSF eller IL-2.
Tilbakefall	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab, GM-CSF og IL-2 i de gjenværende fasene.
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> Dersom unormalheter forblir stabile eller forbedres før den neste fasen, administrer dinutuksimab ved 0,875 mg/m²/t av full dose GM-CSF eller IL-2. Dersom det tåles uten forverring av symptomer, administrer dinutuksimab ved 1,75 mg/m²/t i de påfølgende fasene. Dersom symptomene vender tilbake, seponer dinutuksimab, GM-CSF og IL-2 i de gjenværende fasene.
Serumsykdom	
<i>Grad 4 (livstruende)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Systemisk infeksjon eller sepsis	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2 under den gjenværende delen av fasen.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Fortsett med påfølgende og planlagte faser med dinutuksimab og GM-CSF- eller IL-2.

Smerte	
<i>Grad 4</i>	
	• Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Perifer nevropati	
<i>Grad 2 perifer motorisk nevropati</i>	
	• Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
<i>Grad 3 (sensoriske endringer i mer enn to uker, objektiv motorisk svekkelse) eller Grad 4</i>	
	• Seponer dinutuksimab og GM-CSF or IL-2.
Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom	
	• Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Unituxin hos barn inntil 12 måneders alder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmetode

Unituxin skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus. Det skal administreres ved intravenøs infusjon over 10 timer. Infusjonen startes ved en doseringshastighet på 0,875 mg/m²/t og fortsetter ved denne hastigheten i 30 minutter. Hastigheten økes deretter til 1,75 mg/m²/t og fortsetter ved denne hastigheten i den gjenværende delen av infusjonen dersom det tåles. Infusjonsvarigheten kan forlenges i inntil 20 timer for å bidra til å minimere bivirkninger under infusjonen (se pkt. 4.4 og 4.8), som ikke responderer tilstrekkelig på andre støttetiltak. Infusjonen må avsluttes etter 20 timer, selv om hel dose ikke kan tilføres innen denne tidsrammen.

Premedisinering skal alltid vurderes før oppstart av hver infusjon (se pkt. 4.4).

For instruksjoner vedrørende fortyning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet (grad 4) overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Spesielle advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner er mer sannsynlige når dinutuksimab administreres samtidig med IL-2. Premedisinering med antihistamin (f.eks. hydroksyzin eller dipenhydramin) bør administreres ved intravenøs injeksjon omtrent 20 minutter før oppstart av hver dinutuksimab-infusjon. Det anbefales at antihistaminmedisineringen gjentas hver 4.–6. time som påkrevd under infusjon av Unituxin. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsreaksjoner i fire timer etter avsluttet Unituxin-infusjon.

Adrenalin og hydrokortison for intravenøs administrasjon bør være lett tilgjengelig under administrasjon av dinutuksimab for å kontrollere livstruende allergiske reaksjoner. Det anbefales at behandling for slike bivirkninger inkluderer hydrokortison administrert som intravenøs bolus, og adrenalin administrert som intravenøs bolus hvert 3.–5. minutt etter behov i henhold til klinisk respons.

Avhengig av alvorlighetsgraden på den allergiske reaksjonen skal infusjonshastigheten reduseres eller behandlingen opphøre (se pkt. 4.2 og 4.8).

Kapillærlekkasje

Kapillærlekkasje er mer sannsynlig når dinutuksimab administreres samtidig med IL-2. Det anbefales å administrere oral metolazon eller intravenøs furosemid hver 6.–12. time etter behov. Supplerende oksygen, respiratorisk støtte og albumin-erstattende behandling skal brukes etter behov i henhold til klinisk respons.

Karakteristiske symptomer og tegn inkluderer hypotensjon, generelle ødemer, væskeansamlinger, kortpustethet, lungeødem og akutt nyresvikt i forbindelse med hypoalbuminemi og hemokonsentrasjon.

Smerter

Kraftige smerter (grad 3 eller 4) oppstår oftest i løpet av den første 4-dagers fasen med dinutuksimab, og vil ofte reduseres over tid med påfølgende faser.

Ved kraftige smerter skal infusjonshastigheten for Unituxin reduseres til 0,875 mg/m²/time. Infusjon av Unituxin skal opphøre dersom smertene ikke kan kontrolleres adekvat på tross av reduksjon i infusjonshastigheten og iverksettelse av maksimale støttetiltak (se pkt. 4.2 og 4.8).

Paracetamol bør administreres oralt 20 minutter før oppstart av hver dinutuksimab-infusjon, og gjentas hver 4.–6. time etter behov. Regelmessig dosering hver 4.–6. time anbefales når IL-2 administreres samtidig. Ved vedvarende smerte kan om nødvendig ibuprofen administreres oralt hver 6. time mellom dosene med paracetamol. Ibuprofen bør ikke administreres om det er tegn på trombocytopeni, blødning eller nedsatt nyrefunksjon.

Det anbefales at et opiat, slik som morfinsulfat, administreres ved intravenøs infusjon før hver dinutuksimab-infusjon og fortsetter som intravenøs infusjon under og i inntil 2 timer etter fullført behandling. Det anbefales at ytterligere intravenøse bolus-doser med et opiat administreres etter behov for behandling av smerte inntil en gang hver 2. time i løpet av dinutuksimab-infusjon. Om morfin ikke tåles, kan fentanyl eller hydromorfin brukes.

Lidokain kan administreres som en intravenøs infusjon (2 mg/kg i 50 ml med 0,9 % natriumklorid) over 30 minutter før oppstart av hver dinutuksimab-infusjon og fortsettes via intravenøs infusjon ved 1 mg/kg/t i opptil 2 timer etter fullført behandling. Lidokain-infusjon skal seponeres om pasienten utvikler svimmelhet, perioral nummenhet eller tinnitus.

Gabapentin kan administreres ved oppstart av premedisinerings med morfin, ved en oral dose på 10 mg/kg/dag. Dosen kan deretter økes (inntil maksimum 60 mg/kg/dag eller 3600 mg/dag) etter behov for smertelindring.

Hypotensjon

Intravenøs natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (10 ml/kg) skal administreres over en time rett før dinutuksimab-infusjon. Om hypotensjon oppstår, kan dette gjentas, eller intravenøs albumin eller pakkede røde blodlegemer kan administreres som klinisk indisert. Det anbefales at vasopressorbehandling også administreres om nødvendig for å gjenopprette et tilstrekkelig perfusjonstrykk.

Nevrologiske øyesykdommer

Øyelidelser kan forekomme, spesielt ved gjentatte behandlinger (se pkt. 4.8). Disse endringene går vanligvis tilbake over tid. Pasientene bør gjennomgå en øyeundersøkelse før oppstart av behandling og observeres med tanke på synsendringer.

Nedsatt leverfunksjon

Regelmessig overvåking av leverfunksjon anbefales under immunbehandling med dinutuksimab.

Systemiske infeksjoner

Pasienten vil vanligvis ha et sentralvenøst kateter på plass, og som en konsekvens av tidligere ASCT er det sannsynlig at immunsystemet er komprimert under behandling og at pasienten derfor har en risiko for å utvikle systemisk infeksjon. Pasienten skal ikke vise noen tegn på systemisk infeksjon og eventuell identifisert infeksjon skal være under kontroll før oppstart av behandling.

Laboratorieavvik

Elektrolyttavvik har blitt rapportert hos pasienter som fikk Unituxin (se pkt. 4.8). Elektrolytter skal overvåkes daglig under behandlingen med Unituxin.

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom

Hemolytisk-uremisk syndrom i fravær av dokumentert infeksjon og påfølgende utilstrekkelig nyrefunksjon, elektolyttavvik, anemi og hypertensjon har blitt rapportert. Støtteiltak må iverksettes, inkludert kontroll av hydreringsstatus, elektolyttavvik, hypertensjon og anemi.

Natriuminntak

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. En risiko for interaksjoner med legemidler som brukes samtidig kan ikke utelukkes.

Kortikosteroider

Det er ikke anbefalt å bruke systemiske medisinske kortikosteroidpreparater på grunn av mulig interferens med immunaktivering, som er nødvendig for den terapeutiske virkningen av dinutuksimab.

Intravenøst immunglobulin

Det er ikke anbefalt å bruke intravenøst immunglobulin etter ASCT. Om nødvendig må bruken begrenses til de første 100 dagene etter ASCT, da immunglobulin kan forstyrre dinutuksimab-avhengig cellulær cytotoxisitet. Immunglobulin må ikke gis innen to uker før og én uke etter fullføring av hver fase med Unituxin.

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Farmakodynamiske interaksjoner

Alvorlige allergiske bivirkninger er mer sannsynlige når dinutuksimab administreres samtidig med IL-2. Derfor bør varsomhet utvises når legemidlene kombineres (se pkt. 4.4)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dinutuksimab hos gravide kvinner.

Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Derfor er ikke dette legemidlet anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Det anbefales at kvinner som kan bli gravide, bruker prevensjon i 6 måneder etter avsluttet behandling med Unituxin.

Amming

Humant IgG er kjent for å skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av dinutuksimab i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved behandling med Unituxin. Det anbefalte intervallet mellom avsluttet behandling og amming er 6 måneder.

Fertilitet

Effekten av dinutuksimab på fertiliteten hos mennesker er ukjent. Fertilitetsstudier på dyr er ikke blitt utført. Ingen bivirkninger ble imidlertid observert på reproduksjonsorganene hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Unituxin har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Bivirkninger rapportert i fire kliniske studier (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, og DIV-NB-201) av dinutuksimab hos pasienter (n=984) med høyrisiko nevroblastom er oppsummert itabell 5. Bivirkninger er definert som uønskede hendelser som oppstår ved en høyere frekvens i gruppen behandlet med dinutuksimab, GM-CSF, IL-2 og isotretinoin sammenlignet med kontrollgruppen behandlet med isotretinoin i løpet av ANBL0032 (randomisert, kontrollert hovedstudie), og som har et plausibelt mekanistisk forhold til behandlingen med dinutuksimab. Opprinnelig rapporterte termer har blitt endret til foretrukne termer (ved bruk av Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Tabell 5 oppsummerer bivirkninger som ble rapportert når dinutuksimab ble administrert i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin. Da dette legemidlet brukes i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, er det vanskelig å finne årsaksforholdet for hver bivirkning til et bestemt legemiddel.

De hyppigste (mer enn 30 % av pasientene) bivirkningene rapportert under nevroblastom-studiene var hypotensjon (67 %), smerter (66 %), hypersensitivitet (56 %), pyreksi (53 %), urtikaria (49 %), kapillærlekkasje (45 %), anemi (45 %), hypokalemi (41 %), redusert antall blodplater (40 %), hyponatremi (37 %), økt alanin-aminotransferase (35 %), redusert antall lymfocytter (34 %) og redusert antall nøytrofile (31 %). Ytterligere bivirkninger som er karakteristiske for en allergisk respons ble også rapportert, inkludert anafylaktisk reaksjon (18 %) og bronkospasme (4 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert for pasienter som fikk dinutuksimab i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin er oppsummert itabell 5. Disse bivirkningene er presentert i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Bivirkninger som oppstod under studier hos pasienter med høyrisiko nevroblastom som fikk dinutuksimab i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin.

Organklasse	Svært Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Utstørsrelatert infeksjon, økt mottakelighet for infeksjon, bakteriemi, enterokolitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Febril nøytropeni	Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet	Cytokin-frigjøringsyndrom	Serumsykdom
Endokrine sykdommer			Hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi, hyponatremi, hypokalsemi, hypofosfatemi, hypoalbuminemi, hyperglykemi, redusert appetitt	Hypomagnesemi, acidose, hypoglykemi	
Nevrologiske sykdommer		Nevralgi, perifer nevropati, hodepine	Posterior reversibelt encefalopatisyndrom
Øyesykdommer		Sløret syn, fotofobi, mydriase	Ulike pupiller
Hjertesykdommer	Takykardi (sinus-, arteriell, ventrikulær)		Arteriell fibrillering, ventrikulær arytmi
Karsykdommer	Kapillærlekkasje, hypotensjon, hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hypoksi, hoste, kortpustethet	Bronkospasme, lungeødem	Stridor, laryngealt ødem
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme	Forstoppelse, blødning i nedre gastrointestinalkanal	
Sykdommer i lever og galleveier			Hypoalbuminemi
Hud og underhudssykdommer	Urtikaria, pruritus	Makulopapulært utslett	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinveisretensjon, proteinuri, hematuri	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, smerter ¹ , ansiktsødem	Perifert ødem, frysninger, fatigue (tretthet), irritabilitet, reaksjon på injeksjonsstedet	
Undersøkelser	Redusert antall blodplater, redusert antall lymfocytter, redusert antall hvite blodlegemer, redusert antall nøytrofile, økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase	Økt gamma-glutamyltransferase, økt blodkreatinin, økt vekt	Positiv blodkultur

¹ Inkluderer foretrukne termer magesmerter, smerter øverst i magen, artralgi, ryggmerter, blæresmerter, bensmerter, brystmerter, ansiktssmerter, tankkjøttmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, myalgi, nakkesmerter, nevralgi,

orofaryngeal smerte, smerter i ekstremitetene og proktalgi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Se pkt. 4.2 for å få råd om nedtrapping eller seponering av dette legemidlet. Les pkt. 4.4 for tiltak ved spesifikke bivirkninger.

Allergiske reaksjoner

Alvorlige infusjonsreaksjoner som krever øyeblikkelig intervensjon inkluderer blodtrykksbehandling, bronkodilatorbehandling, kortikosteroider, reduksjon i infusjonshastighet, avbrudd av infusjon eller permanent seponering av Unituxin, inkludert ansikts- og åndedrettsødem, dyspné, bronkospasme, stridor, urtikaria og hypotensjon. Infusjonsreaksjoner oppstod vanligvis i løpet av eller innen 24 timer etter fullføring av Unituxin-infusjonen. Alvorlige anafylaktiske/allergiske reaksjoner ble rapportert hos 14 % av pasientene. På grunn av overlappende tegn og symptomer var det ikke mulig å skjelne mellom infusjonsreaksjoner og hypersensitivitet/allergiske bivirkninger i noen tilfeller.

Kapillærlekkasje

Kapillærlekkasje var en svært vanlig bivirkning (45 % av pasientene) som oppstod hyppigere når Unituxin var administrert sammen med IL-2. Bivirkningene var alvorlig (\geq grad 3) hos 14 % av pasientene.

Smerter

Smerter oppstod vanligvis i løpet av Unituxin-infusjonen og ble vanligvis rapportert som magesmerter, generalisert smerte, smerter i ekstremitetene, rygg smerter, nevralgi, muskel-skjelettsmerter i brystet og artralgi. Førtien prosent (41 %) av pasientene opplevde kraftige smerter. Analgetikum inkludert intravenøse opiat er skal administreres før hver dose med Unituxin, og bør fortsettes til to timer etter fullført behandling med Unituxin. Perifer sensorisk nevropati ble rapportert hos 3 % av pasientene og perifer motorisk nevropati hos 2 % av pasientene. Færre enn 1 % av pasientene opplevde alvorlig perifer nevropati.

Laboratorieavvik

Elektrolyttaavvik oppsto hos minst 25 % av pasientene som fikk Unituxin, inkludert hyponatremi og hypokalemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose med dinutuksimab har blitt rapportert. I kliniske studier har planlagte dinutuksimab-doser på opptil 120 mg/m² (60 mg/m²/dag) blitt administrert med en bivirkningsprofil som tilsvarende den som er beskrevet i pkt. 4.8. Ved eventuell overdose skal pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på mistenkte bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C16

Virkningsmekanisme

Dinutuksimab er et monoklonalt kimært antistoff som består av variable tunge og lette murine kjederegioner, og den humane konstante regionen for den tunge IgG1-kjeden og lette kappa-kjeden. Dinutuksimab reagerer

spesifikt med gangliosid GD2, som er overuttrykt på overflaten av nevroblastom-celler og minimalt uttrykt på overflaten av vanlige humane nevroner, perifere smertefibre og hudmelanocytter.

Farmakodynamiske effekter

Det er vist at dinutuksimab bindes til nevroblastom-cellelinjer som man vet uttrykker GD2 *in vitro*. I tillegg er det vist at det induserer både antistoff-avhengig celle-mediert cytotoxiskitet (ADCC) og komplement-avhengig cytotoxiskitet *in vitro*. Spesielt i nærvær av humane effekteceller inkludert mononukleære celler fra perifert blod (PBMC) og granulocytter fra normale donorer, ble det funnet at dinutuksimab medierte lysering av flere nevroblastom-cellelinjer på en dose-avhengig måte. Granulocytter ble funnet å være mer effektive enn PBMC i mediering av dinutuksimab-avhengig cytotoxiskitet av nevroblastom-celler, med forsterket cellelysning observert ved tilføyning av GM-CSF. I tillegg viser *in vivo*-studier at dinutuksimab alene eller i kombinasjon med IL-2 delvis kan hemme svulstvekst hos mus. Økning av ADCC i nærvær av GM-CSF og IL-2 gav den logiske begrunnelsen for å kombinere disse cytokinene med dinutuksimab i kliniske studier.

Ikke-kliniske studier viser at dinutuksimab-indusert nevrotoxiskitet sannsynligvis skyldes induksjon av mekanisk allodyni, som muligens medieres ved at dinutuksimab reagerer med GD2-antistoff som finnes på overflaten av perifere nervefibre og/eller myelin.

Klinisk effekt og sikkerhet

ANBL0032 var en randomisert, kontrollert studie der man evaluerte effekten av dinutuksimab administrert i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin sammenlignet med isotretinoin alene hos pasienter med høyrisiko nevroblastom. Høyrisiko nevroblastom var basert på pasientalder (eldre enn 12 måneder) og svulststadiet ved diagnostisering og/eller tilstedeværelse av biologiske risikofaktorer, slik som MYCN-økning.

Pasientene var i alderen 11 måneder til 15 år og hadde tidligere hatt i det minste delvis respons på induksjonskjemoterapi, etterfulgt av ASCT og strålebehandling. Etter ASCT ble 226 pasienter randomisert 1:1 til enten en standard behandlingsarm (seks faser med isotretinoin) eller en arm med immunbehandling med dinutuksimab (fem faser med dinutuksimab i kombinasjon med vekselvis GM-CSF og IL-2; kombinert med isotretinoin samtidig i seks faser). Dinutuksimab ble administrert ved en dose tilsvarende 17,5 mg/m²/dag i fire påfølgende dager (Dag 4–7) i Fase 1–5. GM-CSF ble administrert ved en dose på 250 mikrog/m²/dag i løpet av Fase 1, 3, og 5 og ble dosert daglig i 14 dager. IL-2 ble administrert samtidig med dinutuksimab som en kontinuerlig intravenøs infusjon i fire dager i løpet av Uke 1 i Fase 2 og 4 ved en dose på 3,0 MIU/m²/dag og i løpet av Uke 2 i Fase 2 og 4 ved en dose på 4,5 MIU/m²/dag. I løpet av de siste to ukene i hver av de seks fasene, ble pasientene både i kontrollarmen og armen med dinutuksimab-immunbehandling også gitt oral isotretinoin ved en dose på 160 mg/m²/dag (gitt som 80 mg/m² to ganger daglig).

Det primære effektmål var utprøverevaluert hendelsesfri overlevelse (EFS) definert som tid fra randomisering til den første forekomsten av tilbakefall, progressiv sykdom, sekundær malignitet eller død. Den primære ITT (intent-to-treat)-analysen viste en statistisk forbedring i EFS relatert til dinutuksimab-immunbehandling pluss isotretinoin, sammenlignet med isotretinoin alene. 2-års-estimatene for EFS var 66 % blant pasientene som fikk dinutuksimab-immunbehandling pluss isotretinoin, sammenlignet med 48 % hos pasientene som fikk isotretinoin alene (log-rank-test p=0,033). Denne forskjellen nådde imidlertid ikke opp til formell statistisk signifikans i henhold til den forhåndsspesifiserte planen for interimanalyser. I tillegg ble total overlevelse (OS) evaluert med 3 års oppfølging etter EFS-analyse som et sekundært endepunkt i denne studien, med betydelig forbedring observert blant ITT-pasientene som var randomisert til å få dinutuksimab-immunbehandling pluss isotretinoin, sammenlignet med isotretinoin alene. 3-års-estimatene for OS var 80 % sammenlignet med 67 % blant pasientene som fikk hhv. dinutuksimab-immunbehandling pluss isotretinoin og isotretinoin alene (log-rank-test p=0,0165). Langsiktig total overlevelse ble evaluert med 5 års oppfølging etter EFS-analyse og viste fortsatt lenger overlevelse for pasienter som fikk dinutuksimab-immunbehandling sammenlignet med dem som fikk isotretinoin alene. 5-års-estimatet for OS var 74 % for dinutuksimab-immunbehandling sammenlignet med 57 % for isotretinoin alene (log-rank-test

p=0,030).

Analysen av undergrupper av EFS- og OS-respons viste at pasienter med minimal restsykdom, DNA-hyperploidi, og de som hadde mottatt rensset benmarg muligens ikke ville ha hatt nytte av immunbehandling med dinutuksimab.

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensiale for immunogenitet. Data fra 409 pasienter som deltok i flere nevroblastom-studier og som hadde tilgjengelige prøver for bestemmelse av humane anti-kimære antistoffer (HACA) viste at 71 (17 %) utviklet bindende antistoffer og 15 (4 %) utviklet en nøytraliserende antistoff-respons. Plasmakonsentrasjonen av dinutuksimab, spesielt bunnivå, hadde en tendens til å være lavere hos pasienter med HACA. Det var ingen tydelig korrelasjon mellom utviklingen av disse antistoffene og allergiske reaksjoner.

Forekomsten av antistoff-dannelse er svært avhengig av sensitiviteten og spesifisiteten av analysen, og derfor kan en sammenligning av forekomsten av antistoffer mot dinutuksimab med forekomsten av antistoffer mot andre legemidler være villedende.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Unituxin i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved nevroblastom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Farmakokinetikken til dinutuksimab ble evaluert i en klinisk studie av Unituxin i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin. I denne studien fikk 27 barn med høyrisiko nevroblastom (alder: $3,9 \pm 1,9$ år) inntil 5 sykluser med Unituxin $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ som en intravenøs infusjon over 10 eller 20 timer i 4 påfølgende dager hver 28. dag. Gjennomsnittlig (\pm standardavvik) maksimal plasmakonsentrasjon observert etter den 4. infusjonen var $11,5 (\pm 2,3)$ mikrog/ml. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble geometrisk gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state estimert til 5,4 liter.

Biotransformasjon

Dinutuksimab er et protein som man antar metaboliseres ved nedbrytning til små peptider og individuelle aminosyrer av utbredte proteolytiske enzymer. Klassiske biotransformasjonsstudier er ikke blitt utført.

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig clearance ble estimert til 0,025 liter/time og økte med kroppsstørrelse. Den terminale halveringstiden ble estimert til 10 (+6) dager.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse utført med alle tilgjengelige kliniske data tyder på at fordelingen av dinutuksimab ikke endres med alder, rase, kjønn, ledsagende medisiner (IL-2, GM-CSF) og foreliggende kapillærlekkasjesyndrom, nyre- eller leversvikt. Det ser imidlertid ut til at tilstedeværelse av HACA øker clearance av dinutuksimab med ca. 60 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

Dinutuksimab (eller murint monoklonalt antistoff 14.18) er blitt administrert til mus, kaniner, rotter og

hunder i regimer med enkeltvis eller gjentatte doser som overskrider dosen som brukes klinisk. Betydningsfulle funn inkluderte behandlingsrelaterte bivirkninger på leveren hos rotter (karakterisert ved centrilobulær kongestion, unormal celledeling, hepatocellulær nekrose og perisentral venøs/interlobulær fibrose) som kan være relatert til sirkulasjonsforstyrrelser og endringer som indikerer økt hematopoiese (høyt retikulocyt-forhold og/eller antall blodplater, økt cellularitet av hematopoietiske celler i femoral og sternal benmarg, og/eller ekstramedullær hematopoiese i lever og milt). Disse endringene var av meget lav til lav alvorlighetsgrad og gikk tilbake eller hadde en tendens til å gå tilbake etter seponering. Ingen kliniske tegn på CNS-toksisitet ble observert.

Sikkerhetsfarmakologi

Administrering av dinutuksimab til cynomolgus-aper resulterte i effekter på det kardiovaskulære systemet, som bestod av moderat økning i blodtrykk (ett av tre dyr) og hjertefrekvens (to av tre dyr). Ingen direkte effekter på elektrokardiogramparametere eller på åndedrettssystemet ble observert.

Annet

Ingen pre-kliniske studier for å evaluere dinutuksimabs potensiale for karsinogenitet, gentoksisitet eller utviklings- og reproduksjonstoksisitet har blitt utført. Hos hann- og hunnrotter resulterte ikke administrasjon av dinutuksimab i noen mistenkte bivirkninger på reproduksjonsorganer ved eksponeringer som var minst 60 ganger høyere enn det som er observert klinisk.

Pre-kliniske data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier utført til dags dato. Disse studiene støtter det gjeldende doseringsregimet for dinutuksimab på 17,5 mg/m²/dag administrert i fire påfølgende dager under fem månedlige faser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Histidin
Polysorbat 20 (E 432)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

18 måneder

Fortynnet løsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist å være 24 timer ved romtemperatur (mindre enn 25 °C).

Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes øyeblikkelig, med mindre metoden for åpning/rekonstruksjon/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstider under bruk brukerens ansvar.

6.4 Spesielle forholdsregler for oppbevaring

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig hetteglass av type 1 med brombutylgummi-stopper og aluminiumsforsegling, som inneholder 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hver kartong inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det nøyaktige volumet med Unituxin konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som trengs til pasientdosen (se pkt. 4.2) må injiseres i en 100 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Det påkrevde volumet med dinutuksimab skal trekkes ut og injiseres i en 100 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Løsningen skal blandes ved forsiktig omvending.

Fortynning må utføres under aseptiske betingelser. Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes øyeblikkelig. For holdbarhet etter fortynning, se pkt. 6.3. Den fortynnete infusjonsløsningen må brukes innen 24 timer etter klargjøring.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1022/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. **TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. **ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen seks måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring (PASS): For å evaluere de langsiktige sikkerhetsresultatene for dinutuksimab hos pasienter med høyrisiko nevroblastom (inkludert sentralt og perifert nervesystem, forekomst av organdysfunksjon, langtidseffekter på vekst og endokrin utvikling, hørselstap, hjertetoksisitet og overlevelsedata) skal søkeren utarbeide og sende inn resultatene av en sikkerhetsregistrering. Studieprotokollen skal sendes inn innen tre måneder etter EC-beslutningen. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen	06/2029
PASS: For bedre å karakterisere sikkerheten og immunogeniteten til Unituxin og dets virkning på medikamenteksponeringen skal søkeren utarbeide og sende inn resultatene av en sikkerhetsstudie. Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen	12/2018

Utgått markedsføringsforpliktelse

Utgått markedsføringsstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Unituxin 3,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
dinutuksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

**1 ml med konsentrat inneholder 3,5 mg dinutuksimab.
Hvert hetteglass inneholder 17,5 mg Unituxin i 5 ml.**

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
17,5 mg/5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.
Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1022/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Unituxin 3,5 mg/ml sterilt konsentrat
dinutuksimab
Intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

17,5 mg/5 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Unituxin 3,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning dinutuksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Noen ganger vil en yngre pasient som tar dette legemidlet lese pakningsvedlegget, men vanligvis vil det være en forelder/omsorgsperson. Likevel vil vedlegget gjennomgående henvise til 'deg'.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Unituxin er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Unituxin
3. Hvordan du bruker Unituxin
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Unituxin
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Unituxin er og hva det brukes mot

Hva Unituxin er

Unituxin er en kreftmedisin som inneholder virkestoffet dinutuksimab. Det tilhører en gruppe med legemidler som kalles 'monoklonale antistoffer'. Disse fungerer som antistoffer som produseres naturlig i kroppen. De hjelper immunsystemet med å nå frem til visse celler, for eksempel kreftceller, ved å 'klebe seg' til dem.

Hva Unituxin brukes mot

Unituxin brukes til å behandle 'høyrisiko nevroblastom' hos spedbarn, barn og ungdommer i alderen 12 måneder til 17 år.

Nevroblastom er en type kreft som vokser fra unormale nerveceller i kroppen. Nevroblastomer klassifiseres som 'høyrisiko' hvis kreften har spredd seg til forskjellige deler av kroppen og inneholder visse celletyper. Høyrisiko nevroblastomer har større sannsynlighet for å komme tilbake etter behandling,

For å redusere risikoen for at kreften kommer tilbake, gis Unituxin i den siste fasen av behandlingen for å fjerne små rester av sykdommen. Dette er sykdomsrester som fremdeles kan være til stede etter at kreften har reagert på cellegiftbehandling, kirurgi og en autolog (selv-donerende) blodcelletransplantasjon.

Hvordan Unituxin virker

Unituxin gjenkjenner og fester seg til målproteiner på celleoverflaten som kalles 'GD2'. GD2 finnes på overflaten av nevroblastomceller. Når Unituxin fester seg til GD2-kreftceller, begynner immunsystemet til

pasienten å angripe disse cellene og drepe dem.

Unituxin har vist seg å forsinke utvikling eller tilbakefall av sykdommen og øke overlevelsen.

2. Hva du må vite før du bruker Unituxin

Bruk ikke Unituxin:

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før du tar dinutuksimab.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Unituxin dersom:

- du har opplevd anfall (krampeanfall)
- du har leverproblemer
- du har et lavt antall hvite blodlegemer eller blodplater i blodet som vises på tester
- du har pusteproblemer, for eksempel kortpustethet, når du hviler
- du har nyreproblemer
- du har infeksjoner

Dersom noe av det ovenstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege eller sykepleier før du tar Unituxin.

Du kan merke følgende når du får Unituxin og under behandlingen:

- **Allergiske reaksjoner som kan være alvorlige (anafylaktiske reaksjoner), eller andre reaksjoner på infusjonen** – Fortell det til legen eller sykepleieren øyeblikkelig om du opplever en allergisk reaksjon under eller etter infusjonen. Disse er svært vanlige (påvirker flere enn 1 av 10 personer). Tegn på allergiske reaksjoner kan inkludere hudutslett, elveblest, hevelse i ansiktet eller halsen, svimmelhet, sykdomsfølelse, verkning og smerter i ledd, svimmelhet, hjertebank eller palpitasjoner, kortpustethet og pustevansker. Du vil bli nøye observert for tegn på dette mens du får legemidlet. Du vil bli gitt en antihistaminmedisin som hjelper med å forebygge allergiske reaksjoner.
- **Kapillærlekkasje** på grunn av lekkasje av blodkomponenter gjennom veggene i små blodkar – dette kan forårsake rask hevelse i armer, ben og andre deler av kroppen, raskt fall i blodtrykk, svimmelhet og pustevansker
- **Smerter** – fortell det til legen eller sykepleieren om du opplever smerter. Dette er svært vanlig under behandlingen (påvirker flere enn 1 av 10 personer). Du vil få smertestillende medisiner (for eksempel paracetamol, ibuprofen, morfin) til å forebygge og redusere smerte. Se pkt. 4 for ytterligere informasjon om bivirkninger relatert til smerte.
- **Lavt blodtrykk** – dette kan gjøre at du føler deg svimmel eller svak
- **Problemer med øynene** – fortell det til legen eller sykepleieren om du merker noen problemer med øynene dine eller endringer i synet.
- **Infeksjoner i blodet** – fortell det til legen om du har feber, frysninger eller føler deg svimmel eller ør.
- **Nerveproblemer** – du kan oppleve nummenhet, prikking eller brenning i hender, føttene, ben eller armer, redusert følelse eller bevegelsessvakhet (perifer nevropati).

Se pkt. 4 for en fullstendig liste med kjente bivirkninger.

Tester og kontroller

Legen vil ta blodprøver og kan ta øyetester mens du får dette legemidlet.

Andre legemidler og Unituxin

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Det er meget viktig å fortelle det til lege eller sykepleier dersom du nylig har fått:

- legemidler som kalles 'kortikosteroider' – disse kan påvirke aktiviteten av immunsystemet ditt som er viktig for at Unituxin skal fungere.
- 'intravenøst immunglobulin' – du bør ikke få denne typen legemiddel de siste to ukene før behandling med Unituxin og i minst én uke etter at behandlingen er fullført.

Dersom noe av det ovenstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med lege eller sykepleier før du tar Unituxin.

Graviditet

- Rådfør deg med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Dersom det er mulig for deg å bli gravid og du ikke bruker prevensjon, snakk med legen din før du tar dette legemidlet.
- Det anbefales å bruke prevensjon i 6 måneder etter at bruken av medisinen opphører.

Amming

- Dersom du ammer, snakk med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet.
- Du bør ikke amme under behandling med dette legemidlet. Grunnen er at det ikke er kjent om legemidlet går over i morsmelken. Den anbefalte tiden mellom opphør av behandlingen og amming er 6 måneder.

Kjøring og bruk av maskiner

Unituxin har mange bivirkninger, og disse vil påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Unituxin inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker Unituxin

Unituxin vil bli gitt deg (administrert) av en lege eller sykepleier mens du er på sykehuset. Det gis (administreres) intravenøst i en av blodårene dine (intravenøs infusjon).

Unituxin brukes sammen med tre andre legemidler som heter:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Disse legemidlene vil bli gitt (administrert) over seks faser. Hver av fasene varer i én måned. Du vil ikke få alle disse legemidlene i hver fase.

Hvor mye som gis

Unituxin vil bli gitt (administrert) i fem av de seks fasene. Den anbefalte dosen er 17,5 mg/m². Legen vil beregne dosen basert på din kroppsvekt.

I løpet av fase (måneder) 1, 3 og 5

- Unituxin gis intravenøst i en av blodårene dine i omtrent 10 timer per dag i fire dager.
- GM-CSF gis enten som en injeksjon under huden eller intravenøst i en av blodårene dine hver dag i 14

dager.

- Du vil bli gitt isotretinoin som skal tas via munnen (oralt) de siste 14 dagene i hver fase.

I løpet av fase (måned) 2 og 4

- Unituxin gis intravenøst i en av blodårene dine i omtrent 10 timer per dag i fire dager.
- IL-2 gis intravenøst i en av blodårene dine fire dager på rad (kontinuerlig infusjon) – de fire første dagene i den første uken, og de fire første dagene i den andre uken av hver fase.
- Du vil bli gitt isotretinoin som skal tas via munnen (oralt) de siste 14 dagene i hver fase.

I løpet av fase (måned) 6

- Du vil kun bli gitt isotretinoin via munnen (oralt).

Legen eller sykepleieren vil observere deg under og etter infusjonen. For å redusere risikoen for bivirkninger kan legen din øke tillatt tid for Unituxin-infusjon til inntil 20 timer. Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet som gis sammen med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell det til legen øyeblikkelig om du opplever noe av det følgende:

- Enhver type allergisk reaksjon eller annen reaksjon på injeksjonsstedet. Symptomer kan inkludere hudutslett, elveblest, hevelse i ansiktet eller halsen, svimmelhet, hjertebank eller palpitasjoner, kortpustethet og pustevansker, feber, sykdomsfølelse, verking og smerter i leddene.
- Rask opphovning av armer og andre kroppsdeler, raskt fall i blodtrykk, ørhet og pustevansker (kapillærlekkasjesyndrom).
- Enhver form for smerter: i magen, halsen, brystet, ansiktet, hender, føtter, ben eller armer (f.eks. nummenhet, kribling eller svie), rygg, nakke, ledd, ben, muskler, munn, øye, genitalier.

Disse er svært vanlige (påvirker flere enn 1 av 10 personer).

Dersom du opplever noen av disse bivirkningene, fortell det til legen eller sykepleieren øyeblikkelig.

Andre bivirkninger som du kan oppleve med dette legemidlet inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- hoste
- kløe
- appetittmangel
- diaré, sykdomsfølelse
- lavt blodtrykk som kan få deg til å føle deg ør eller svimmel, eller høyt blodtrykk
- unormale resultater på blodprøver, f.eks. lavt nivå av blodplater, røde eller hvite blodceller, lavt albuminnivå i blodet (dette kan forårsake hevelse og gjøre at du føler deg svak og trett), unormal leverfunksjon, lavt nivå av kalium, natrium, kalsium, fosfater eller høyt nivå av glukose.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer):

- vekttap, vektøkning
- kuldefølelse
- hodepine
- tretthet (fatigue), irritabilitet
- forstoppelse, blod i avføringen

- skader på nervene i kroppen som kan påvirke bevegelse
- sløret syn, lysfølsomhet, pupillene dine forblir store ('dilaterte')
- problemer med vannlatingen, blod eller protein i urinen
- høyere risiko for å få infeksjoner, spesielt fra utstyr som brukes for å administrere legemidlet, blod- eller mageinfeksjoner
- hudproblemer der injeksjonene ble gitt, et rødt utslett med små fordypninger
- unormale resultater på blodprøver, for eksempel lave nivåer av magnesium, glukose, høyt nivå av syrer eller kreatinin.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 100 personer):

- ulike pupiller
- væske i eller rundt lungene
- nyresvikt
- overaktiv skjoldbruskkjertel
- serumsykdom – en sykdom som ligner på allergi
- unormal hjerterytme
- hevelse i bakre del av hjernen (posterior reversibelt encefalopati-syndrom) – symptomer kan omfatte høyt blodtrykk, hodepine, kramper, synsforandringer eller atferdsforandringer, døsighet eller tretthet
- atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) – en sykdom som påvirker blodsystemet og nyrer - symptomene kan omfatte influensaliknende symptomer som ikke går bort, forvirring, slapphet, tap av matlyst eller mørkfarget urin.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Oppbevaring av Unituxin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter Utløpsdato/Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist under romtemperatur (under 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn skal den fortynnete løsningen brukes umiddelbart.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging før administrasjon.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Unituxin

- Virkestoffet er dinutuksimab. Hvert hetteglass inneholder 17,5 mg dinutuksimab i 5 ml. Hver ml med konsentrat inneholder 3,5 mg dinutuksimab.
- Andre innholdsstoffer er histidin, polysorbat 20 (E 432), natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Se pkt. 2 for ytterligere informasjon om natrium.

Hvordan Unituxin ser ut og innholdet i pakningen

Unituxin er en gjennomsiktig, fargeløs infusjonsvæske, oppløsning levert i et gjennomsiktig hetteglass. En kartong inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey

Surrey

KT16 9FG

Storbritannia

Tlf.: +44 (0)1932 664884

Faks: +44 (0)1932 573800

E-post: druginfo@unither.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

<----->

Dosering og administrasjonsmetode

Unituxin er begrenset til bruk ved sykehus og må kun administreres under oppsyn av en lege som er opplært i bruken av onkologiske behandlinger. Det må administreres av helsepersonale som er opplært i å kontrollere alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert anafylakse, i et miljø hvor komplett gjenopplivningsutstyr er øyeblikkelig tilgjengelig.

Dosering

Unituxin skal administreres ved intravenøs infusjon over fem faser ved en daglig dose på 17,5 mg/m². Det administreres på Dag 4–7 i løpet av Fase 1, 3 og 5 (hver fase varer omtrent 24 dager) og på Dag 8–11 i løpet av Fase 2 og 4 (hver fase varer omtrent 28 dager).

Behandlingsregimet består av dinutuksimab, GM-CSF, IL-2 og isotretinoin, administrert over seks påfølgende faser. Det komplette doseringsregimet er presentert i tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1: Fase 1, 3, og 5 doseringsplan 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	
Dinutuksimab ²				X	X	X	X								
Isotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocyt-makrofag-koloni-stimulerende faktor (GM-CSF): 250 mikrog/m²/dag, administrert enten ved subkutan injeksjon (sterkt anbefalt) eller intravenøs infusjon over 2 timer.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dag, administrert ved intravenøs infusjon over 10–20 timer.

³ Isotretinoin: for kroppsvekt over 12 kg: 80 mg/m² administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 160 mg/m²/dag, for kroppsvekt inntil 12 kg: 2,67 mg/kg administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 5,33 mg/kg/dag (avrund dose inntil nærmeste 10 mg).

Tabell 2: Fase 2 og 4 doseringsplan for Unituxin og IL-2; Fase 2, 4, og 6 doseringsplan 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		
Dinutuksimab ²								X	X	X	X		
Isotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m²/dag administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon over 96 timer på Dag 1-4 og 4,5 MIU/m²/dag på Dag 8-11.

² Dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dag, administrert ved intravenøs infusjon over 10–20 timer.

³ Isotretinoin: for kroppsvekt over 12 kg: 80 mg/m² administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 160 mg/m²/dag, for kroppsvekt inntil 12 kg: 2,67 mg/kg administrert oralt to ganger daglig i en total dose på 5,33 mg/kg/dag (avrund dose inntil nærmeste 10 mg).

Før oppstart av hver behandlingsfase, les tabell 3, som er en liste over kriterier som må evalueres.

Tabell 3: Kliniske kriterier som må evalueres før oppstart av hver behandlingsfase med Unituxin

Toksisitet i sentralnervesystemet (CNS)
<ul style="list-style-type: none"> Utsett faseoppstart til CNS-toksisitet er grad 1 eller forsvunnet og/eller anfall er godt kontrollert.
Nedsatt leverfunksjon
<ul style="list-style-type: none"> Utsett oppstart av første fase til alanin-aminotransferase (ALAT) er mindre enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN). Utsett innledning av fase 2–6 til ALAT er mindre enn 10 ganger ULN.
Trombocytopeni
<ul style="list-style-type: none"> Utsett oppstart av fasen til antall blodplater er minst 20 000/mikrol. Dersom pasienten har CNS-metastaser, skal oppstart av fasen utsettes og blodplateoverføring utføres for å opprettholde antall blodplater på minst 50 000/mikrol.
Respiratorisk dysfunksjon
<ul style="list-style-type: none"> Utsett oppstart av fase til dyspné ved hvile har opphørt og/eller perifer oksygenmetning er minst 94 % ved romluft.
Nedsatt nyrefunksjon
<ul style="list-style-type: none"> Utsett oppstart av fase til kreatininclearance eller glomerulær filtreringshastighet (GFR) er minst 70 ml/min/1,73 m².
Systemisk infeksjon eller sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Utsett oppstart av fase til systemisk infeksjon eller sepsis er gått tilbake.
Leukopeni
<ul style="list-style-type: none"> Utsett oppstart av første fase til absolutt antall fagocytter (APC) er minst 1,000/mikrol.

I tillegg til de ovenstående kriteriene må pasientens kardiovaskulære funksjoner tas i betraktning under evalueringen.

Dosejustering

Tabell 4 gir en veiledning for dosejustering av dinutuksimab, GM-CSF og IL-2. Om pasientene oppfyller kriterier for seponering av disse medikamentene, kan behandling fortsette med isotretinoin som klinisk indisert.

Tabell 4: Veiledning for dosejustering for kontroll av bivirkninger som oppstår under behandling i løpet av administrasjon av dinutuksimab i kombinasjon med GM-CSF, IL-2 og isotretinoin.

Allergiske reaksjoner	
<i>Grad 1 eller 2</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> Reduser infusjonshastigheten til 0,875 mg/m²/t. Administrer støttetiltak.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Fortsett infusjon ved den opprinnelige hastigheten. Hvis dette ikke tolereres, må hastigheten reduseres til 0,875 mg/m²/t.

Grad 3 eller 4	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer øyeblikkelig dinutuksimab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. • Administrer støttetiltak.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom tegn eller symptomer forsvinner hurtig med ovenstående tiltak, kan dinutuksimab-infusjon fortsettes ved en hastighet på 0,875 mg/m²/t. • Ikke fortsett GM-CSF eller IL-2 før neste dag. • For GM-CSF-faser, administrer GM-CSF ved 50 % av dosen fra neste dag, og om det tåles, kan GM-CSF gis ved hel dose etter fullført dinutuksimab-dosering for den fasen. • For IL-2-faser administreres IL-2 ved 50 % av dosen fra neste dag og fortsettes resten av fasen. • Dersom symptomene vender tilbake ved tillegg av GM-CSF eller IL-2, seponer GM-CSF eller IL-2 og dinutuksimab. • Dersom symptomene forsvinner neste dag, fortsett med dinutuksimab ved tolerert hastighet uten GM-CSF eller IL-2.
Tilbakefall	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2 for den dagen. • Dersom symptomene forsvinner den dagen, fortsett neste dag med premedisinering ved intensivavdeling.
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> • Oppretthold tolerert infusjonshastighet for dinutuksimab for alle påfølgende faser med GM-CSF eller IL-2.
Anafylaksi	
Grad 3 eller 4	
	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Kapillærlekkasjesyndrom	
Grad 3 (alvorlig)	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. • Administrer støttetiltak.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsett dinutuksimab-infusjon ved 0,875 mg/m²/t. • Fortsett med GM-CSF eller IL-2 neste dag ved 50 % av dosen til den siste dosen med dinutuksimab for den fasen.
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom pasienten tålte 50 % av dosen med GM-CSF eller IL-2, start med denne dosen og en dinutuksimabhastighet på 0,875 mg/m²/t. Om det tåles, øk GM-CSF eller IL-2 til full dose neste dag. • Dersom GM-CSF ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av GM-CSF-fasene. • Dersom IL-2 ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer GM-CSF under den gjenværende delen av IL-2-fasene.
Grad 4 (livstruende)	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2 for den fasen. • Administrer støttetiltak.
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> • Dersom kapillærlekkasje oppstod under IL-2-fasen, erstatt GM-CSF for de gjenværende IL-2-fasene. • Dersom kapillærlekkasje oppstod under GM-CSF fasen, administrer dinutuksimab alene i de påfølgende GM-CSF-fasene.
Hyponatremi	
Grad 4 (livstruende) - < 120 mmol/l til tross for riktig væskeadministrasjon	
	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Hypotensjon	
Symptomatisk og/eller systolisk BT mindre enn 70 mmHg eller en reduksjon som er mer enn 15 % under baselinje	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer dinutuksimab og intravenøs GM-CSF eller IL-2. • Administrer støttetiltak.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsett dinutuksimab-infusjon ved 0,875 mg/m²/t. • Dersom blodtrykket (BT) forblir stabilt i 2 timer, fortsett GM-CSF eller IL-2.

	<ul style="list-style-type: none"> Dersom BT forblir stabilt i minst 2 timer etter fortsettelse av GM-CSF eller IL-2, øk dinutuksimab-infusjon til 1,75 mg/m²/t.
Tilbakefall	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2. Fortsett dinutuksimab ved 0,875 mg/m²/t så snart BT er stabilt.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Fortsett GM-CSF eller IL-2 neste dag ved 50 % av dosen om BT forblir stabilt. Start GM-CSF eller IL-2 ved 50 % av dosen når administrert med dinutuksimab. Deretter økes til full dose dersom det tåles i den gjenværende delen av fasen. Dersom GM-CSF ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av fasen. Dersom IL-2 ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av fasen
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> Start GM-CSF eller IL-2 ved 50 % av dosen, øk til hel dose om det tåles neste dag. Dersom GM-CSF ikke tåles ved 50 % av dosen, administrer dinutuksimab alene under den gjenværende delen av GM-CSF fasene. Dersom IL-2 ikke tåles ved 50 % av dosen, erstatt med GM-CSF under den gjenværende delen av IL-2-fasene.
Nevrologiske øyesykdommer	
<i>Dilatert pupille med langsom lysrefleks</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Administrer dinutuksimab ved 0,875 mg/m²/t og fortsett GM-CSF eller IL-2.
Tilbakefall	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab, GM-CSF og IL-2 i de gjenværende fasene.
Påfølgende faser	<ul style="list-style-type: none"> Dersom unormalheter forblir stabile eller forbedres før den neste fasen, administrer dinutuksimab ved 0,875 mg/m²/t av full dose GM-CSF eller IL-2. Dersom det tåles uten forverring av symptomer, administrer dinutuksimab ved 1,75 mg/m²/t i de påfølgende fasene. Dersom symptomene vender tilbake, seponer dinutuksimab, GM-CSF og IL-2 i de gjenværende fasene.
Serumsykdom	
<i>Grad 4 (livstruende)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Systemisk infeksjon eller sepsis	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Oppstart av symptomer	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2 under den gjenværende delen av fasen.
Etter opphør	<ul style="list-style-type: none"> Fortsett med påfølgende og planlagte faser med dinutuksimab og GM-CSF- eller IL-2.
Smerte	
<i>Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
Perifer nevropati	
<i>Grad 2 perifer motorisk nevropati</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.
<i>Grad 3 (sensoriske endringer i mer enn to uker, objektiv motorisk svekkelse) eller Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer dinutuksimab og GM-CSF or IL-2.
Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom	
	<ul style="list-style-type: none"> Seponer permanent dinutuksimab og GM-CSF eller IL-2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Unituxin hos barn inntil 12 måneders alder har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmetode

Unituxin skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus. Det skal administreres ved intravenøs infusjon over 10 timer. Infusjonen startes ved en doseringshastighet på 0,875 mg/m²/t og fortsetter ved denne hastigheten i 30 minutter. Hastigheten økes deretter til 1,75 mg/m²/t og fortsetter ved denne hastigheten i den gjenværende delen av infusjonen dersom det tåles. Infusjonsvarigheten kan forlenges i inntil 20 timer for å bidra til å minimere bivirkninger under infusjonen, som ikke responderer tilstrekkelig på andre støttetiltak. Infusjonen må avsluttes etter 20 timer, selv om hel dose ikke kan tilføres innen denne tidsrammen.

Premedisinering skal alltid vurderes før oppstart av hver infusjon.

For instruksjoner vedrørende fortyning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6 i SmPC.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet (grad 4) overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 i SmPC.

Spesielle advarsler og forsiktighetsregler

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner er mer sannsynlige når dinutuksimab administreres samtidig med IL-2. Premedisinering med antihistamin (f.eks. hydroksyzin eller dipenhydramin) bør administreres ved intravenøs injeksjon omtrent 20 minutter før oppstart av hver dinutuksimab-infusjon. Det anbefales at antihistaminmedisineringen gjentas hver 4.–6. time som påkrevd under infusjon av Unituxin. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsreaksjoner i fire timer etter avsluttet Unituxin-infusjon.

Adrenalin og hydrokortison for intravenøs administrasjon bør være lett tilgjengelig under administrasjon av dinutuksimab for å kontrollere livstruende allergiske reaksjoner. Det anbefales at behandling for slike bivirkninger inkluderer hydrokortison administrert som intravenøs bolus, og adrenalin administrert som intravenøs bolus hvert 3.–5. minutt etter behov i henhold til klinisk respons.

Avhengig av alvorlighetsgraden på den allergiske reaksjonen skal infusjonshastigheten reduseres eller behandlingen opphøre.

Kapillærlekkasje

Kapillærlekkasje er mer sannsynlig når dinutuksimab administreres samtidig med IL-2. Det anbefales å administrere oral metolazon eller intravenøs furosemid hver 6.–12. time etter behov. Supplerende oksygen, respiratorisk støtte og albumin-erstattende behandling skal brukes etter behov i henhold til klinisk respons.

Karakteristiske symptomer og tegn inkluderer hypotensjon, generelle ødemer, væskeansamlinger, kortpustethet, lungeødem og akutt nyresvikt i forbindelse med hypoalbuminemi og hemokonsentrasjon.

Smerter

Kraftige smerter (grad 3 eller 4) oppstår oftest i løpet av den første 4-dagers fasen med dinutuksimab, og vil ofte reduseres over tid med påfølgende faser.

Ved kraftige smerter skal infusjonshastigheten for Unituxin reduseres til 0,875 mg/m²/time. Infusjon av Unituxin skal opphøre dersom smertene ikke kan kontrolleres adekvat på tross av reduksjon i infusjonshastigheten og iverksettelse av maksimale støttetiltak.

Paracetamol bør administreres oralt 20 minutter før oppstart av hver dinutuksimab-infusjon, og gjentas hver 4.–6. time etter behov. Regelmessig dosering hver 4.–6. time anbefales når IL-2 administreres samtidig. Ved

vedvarende smerte kan om nødvendig ibuprofen administreres oralt hver 6. time mellom dosene med paracetamol. Ibuprofen bør ikke administreres om det er tegn på trombocytopeni, blødning eller nedsatt nyrefunksjon.

Det anbefales at et opiat, slik som morfinsulfat, administreres ved intravenøs infusjon før hver dinutuksimab-infusjon og fortsetter som intravenøs infusjon under og i inntil 2 timer etter fullført behandling. Det anbefales at ytterligere intravenøse bolus-doser med et opiat administreres etter behov for behandling av smerte inntil en gang hver 2. time i løpet av dinutuksimab-infusjon. Om morfin ikke tåles, kan fentanyl eller hydromorfin brukes.

Lidokain kan administreres som en intravenøs infusjon (2 mg/kg i 50 ml med 0,9 % natriumklorid) over 30 minutter før oppstart av hver dinutuksimab-infusjon og fortsettes via intravenøs infusjon ved 1 mg/kg/t i opptil 2 timer etter fullført behandling. Lidokain-infusjon skal seponeres om pasienten utvikler svimmelhet, perioral nummenhet eller tinnitus.

Gabapentin kan administreres ved oppstart av premedisinering med morfin, ved en oral dose på 10 mg/kg/dag. Dosen kan deretter økes (inntil maksimum 60 mg/kg/dag eller 3600 mg/dag) etter behov for smertelindring.

Hypotensjon

Intravenøs natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (10 ml/kg) skal administreres over en time rett før dinutuksimab-infusjon. Om hypotensjon oppstår, kan dette gjeatas, eller intravenøs albumin eller pakkede røde blodlegemer kan administreres som klinisk indisert. Det anbefales at vasopressorbehandling også administreres om nødvendig for å gjenopprette et tilstrekkelig perfusjonstrykk.

Nevrologiske øyesykdommer

Øyelidelser kan forekomme, spesielt ved gjentatte behandlinger. Disse endringene går vanligvis tilbake over tid. Pasientene bør gjennomgå en øyeundersøkelse før oppstart av behandling og observeres med tanke på synsendringer.

Nedsatt leverfunksjon

Regelmessig overvåking av leverfunksjon anbefales under immunbehandling med dinutuksimab.

Systemiske infeksjoner

Pasienten vil vanligvis ha et sentralvenøst kateter på plass, og som en konsekvens av tidligere ASCT er det sannsynlig at immunsystemet er komprimert under behandling og at pasienten derfor har en risiko for å utvikle systemisk infeksjon. Pasienten skal ikke vise noen tegn på systemisk infeksjon og eventuell identifisert infeksjon skal være under kontroll før oppstart av behandling.

Laboratorieavvik

Elektrolyttavvik har blitt rapportert hos pasienter som fikk Unituxin. Elektrolytter skal overvåkes daglig under behandlingen med Unituxin.

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom

Hemolytisk-uremisk syndrom i fravær av dokumentert infeksjon og påfølgende utilstrekkelig nyrefunksjon, elektrolyttavvik, anemi og hypertensjon har blitt rapportert. Støttetiltak må iverksettes, inkludert kontroll av hydreringsstatus, elektrolyttavvik, hypertensjon og anemi.

Natriuminntak

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose. Dette betyr at det er så godt som 'natriumfritt'.