

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat innehåller 3,5 mg dinutuximab.

Varje injektionsflaska innehåller 17,5 mg dinutuximab i 5 ml.

Dinutuximab är en chimär monoklonal antikropp av humant/murint ursprung som produceras i en murin myelomcellinje (Sp2/0) genom rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 17,2 mg natrium. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Unituxin är avsett för behandling av högriskneuroblastom hos patienter i åldern 12 månader till 17 år, som tidigare fått induktionskemoterapi och uppnått åtminstone ett partiellt svar, följt av myeloablative behandling och autolog stamcellstransplantation (ASCT). Det administreras i kombination med granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2) och isotretinoin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Unituxin får endast användas på sjukhus och måste administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av onkologiska behandlingar. Det måste administreras av sjukvårdspersonal med beredskap för hantering av svåra allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, i en miljö där fullständig återupplivningsutrustning finns omedelbart tillgänglig.

Dosering

Unituxin ska administreras som intravenös infusion under fem kuror med en daglig dos på 17,5 mg/m². Det administreras på dag 4-7 under kur 1, 3, och 5 (varje kur varar cirka 24 dagar) och dag 8-11 under kur 2 och 4 (varje kur varar cirka 28 dagar).

Behandlingsregimen består av dinutuximab, GM-CSF, IL-2 och isotretinoin, administrerat under sex på

varandra följande kurer. Den fullständiga dosregimen beskrivs i Tabell 1 och Tabell 2

Tabell 1: Doseringsschema för kur 1, 3 och 5 för Unituxin, GM-CSF och isotretinoin

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

¹ Granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/dag, administrerat antingen genom subkutan injektion (rekommenderas starkt) eller intravenös infusion under 2 timmar.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag givet som en intravenös infusion under 10-20 timmar.

³ Isotretinoin: för kroppsvikt över 12 kg: 80 mg/m² givet oralt två gånger dagligen i en total dos på 160 mg/m²/dag; för kroppsvikt upp till 12 kg: 2,67 mg/kg givet oralt två gånger dagligen i en total daglig dos på 5,33 mg/kg/dag (dosen avrundas uppåt till närmaste 10 mg).

Tabell 2: Doseringsschema för kur 2 och 4 för Unituxin och IL-2; doseringsschema för kur 2, 4 och 6 för isotretinoin.

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

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIE/m²/dag givet som kontinuerlig intravenös infusion under 96 timmar på dag 1-4 och 4,5 MIE/m²/dag på dag 8-11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag givet som en intravenös infusion under 10-20 timmar.

³ Isotretinoin: för kroppsvikt över 12 kg: 80 mg/m² givet oralt två gånger dagligen i en total dos på 160 mg/m²/dag; för kroppsvikt upp till 12 kg: 2,67 mg/kg givet oralt två gånger dagligen i en total daglig dos på 5,33 mg/kg/dag (dosen avrundas uppåt till närmaste 10 mg).

Före påbörjande av varje behandlingskur, se tabell 3 för en lista över kriterier som måste utvärderas.

Tabell 3: Kliniska kriterier som måste utvärderas innan man påbörjar varje behandlingskur med Unituxin.

Toxiska effekter på centrala nervsystemet (CNS)
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills CNS-toxiciteten är av grad 1 eller har upphört och/eller kramptillstånd är under god kontroll
Leverdysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja den första kuren tills alaninaminotransferas (ALAT) ligger under 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN). Vänta med att påbörja kuren för kur 2-6 tills (ALAT) ligger under 10 gånger ULN.
Trombocytopeni
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills trombocytantalet är minst 20 000/µl. Om patienten har CNS-metastaser ska man vänta med att påbörja kuren och ge trombocyttransfusion för att bibehålla trombocytantalet på minst 50 000/µl.
Respiratorisk dysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills vilodyspnén har givit med sig och/eller den perifera syrgasmättnaden är minst 94 % på rumsluft.
Njurdysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills kreatininclearance eller glomerulär filtration (GFR) är minst 70 ml/min/1,73 m²
Systemisk infektion eller sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills den systemiska infektionen eller sepsisen har givit med sig.
Leukopeni
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja den första kuren tills absolut fagocytantal (APC) är minst 1 000/µl.

Utöver ovanstående kriterier måste läkaren använda sitt omdöme vid bedömning av patientens

kardiovaskulära funktioner.

Dosjustering

Tabell 4 ger riktlinjer för dosjustering av dinutuximab, GM-CSF och IL-2. Om patienten uppfyller kriterierna för utsättning av dessa läkemedel, kan behandlingen fortsätta med isotretinoin om detta är kliniskt indicerat.

Tabell 4: Riktlinjer för dosjustering för hantering av behandlingsrelaterade biverkningar under administrering av dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin.

Allergiska reaktioner	
<i>Grad 1 eller 2</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sänk infusionshastigheten till 0,875 mg/m²/h. Ge understödande behandling (se avsnitt 4.4).
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återgå till den ursprungliga infusionshastigheten. Om denna inte tolereras, sänk hastigheten till 0,875 mg/m²/h.
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt omedelbart ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2. Ge understödande behandling (se avsnitt 4.4).
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Om tecknen och symtomen upphör snabbt med ovanstående åtgärder kan dinutuximab-infusionen återupptas med en hastighet på 0,875 mg/m²/h. GM-CSF eller IL-2 ska inte återupptas förrän nästa dag. För GM-CSF-kurer: administrera GM-CSF med 50 % av dosen med början nästa dag, och om detta tolereras kan GM-CSF ges i full dos efter att dinutuximab-doseringen för den aktuella kuren avslutats. För IL-2 kurer: administrera IL-2 med 50 % av dosen med början nästa dag och fortsätt på detta sätt under resten av kuren. Om symtomen återkommer vid insättning av GM-CSF eller IL-2, ska GM-CSF eller IL-2 och dinutuximab sättas ut. Om symtomen har upphört nästa dag, återupptas dinutuximab med tolererad hastighet utan GM-CSF eller IL-2.
Återkomst av symtom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2 under den dagen. Om symtomen försvinner samma dag, återuppta kuren nästa dag med premedicinering på intensivvårdsavdelning (se avsnitt 4.4).
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Behåll tolererad infusionshastighet för dinutuximab i alla efterföljande kurer tillsammans med GM-CSF eller IL-2.
Anafylaxi	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 permanent.
Kapillärläckagesyndrom	
<i>Grad 3 (allvarligt)</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2. Ge understödande behandling (se avsnitt 4.4).
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återuppta dinutuximab-infusionen med 0,875 mg/m²/h. Återuppta GM-CSF eller IL-2 nästa dag med 50 % av dosen fram till den sista dosen av dinutuximab i den kuren.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Om patienten tolererade 50 % av dosen av GM-CSF eller IL-2, börja med denna dos och en dinutuximab-hastighet på 0,875 mg/m²/h. Om detta tolereras, öka GM-CSF eller IL-2 till full dos nästa dag. Om GM-CSF inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under de återstående GM-CSF-kurerna. Om IL-2 inte tolereras vid 50 % av dosen, ersätt det med GM-CSF

	under de återstående IL-2-kurerna.
Grad 4 (livshotande)	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 under den kuren. Ge understödande behandling (se avsnitt 4.4).
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Om kapillärläckagesyndromet uppkom under en IL-2-kur, ersätt IL-2 med GM-CSF under återstående IL-2-kurer. Om kapillärläckagesyndromet uppkom under en GM-CSF-kur, administrera enbart dinutuximab under de återstående GM-CSF-kurerna.
Hyponatremi	
Grad 4 (livshotande) - < 120 mmol/l trots lämplig vätsketillförsel	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 permanent.
Hypotoni	
Symtomgivande och/eller systoliskt BT under 70 mmHg eller en sänkning på mer än 15 % från baseline	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2. Ge understödande behandling (se avsnitt 4.4).
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återuppta dinutuximab-infusionen med 0,875 mg/m²/h. Om blodtrycket (BT) förblir stabilt under minst 2 timmar, återuppta GM-CSF eller IL-2. Om BT förblir stabilt under minst 2 timmar efter att GM-CSF eller IL-2 åter satts in, öka dinutuximab-infusionen till 1,75 mg/m²/h.
Återkomst av symtom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2. Återuppta dinutuximab med 0,875 mg/m²/h när BT är stabilt.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återuppta GM-CSF eller IL-2 nästa dag med 50 % av dosen om BT håller sig stabilt. Sätt in GM-CSF eller IL-2 med 50 % av dosen när det ges tillsammans med dinutuximab. Öka därefter till full dos, om denna tolereras, under resten av kuren. Om GM-CSF inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under återstoden av kuren. Om IL-2 inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under återstoden av kuren.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Sätt in GM-CSF eller IL-2 med 50 % av dosen; om denna dos tolereras – öka till full dos nästa dag. Om GM-CSF inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under de återstående GM-CSF-kurerna. Om IL-2 inte tolereras vid 50 % av dosen, ersätt det med GM-CSF under de återstående IL-2-kurerna.
Neurologiska ögonrubbningar	
Dilaterad pupill med trög ljusreflex	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Administrera dinutuximab med 0,875 mg/m²/h och återuppta GM-CSF eller IL-2.
Återkomst av symtom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab, GM-CSF och IL-2 under de återstående kurer.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Om rubbningarna förblir stabila eller förbättras innan nästa kur, administrera dinutuximab med 0,875 mg/m²/h och full dos av GM-CSF eller IL-2. Om detta tolereras utan förvärrade symtom, administrera dinutuximab med 1,75 mg/m²/h under efterföljande kurer. Om symtomen återkommer, sätt ut dinutuximab, GM-CSF och IL-2 under de återstående kurer.
Serumsjuka	
Grad 4 (livshotande)	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 permanent.
Systemisk infektion eller sepsis	

<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symtomdebut	• Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 under återstoden av kuren.
Efter att symtomen upphört	• Fortsätt med efterföljande planerade kurer med dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Smärta	
<i>Grad 4</i>	
	• Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Perifer neuropati	
<i>Grad 2 perifer motorneuropati</i>	
	• Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 permanent.
<i>Grad 3 (sensoriska förändringar under mer än 2 veckor, objektiv motorisk svaghet) eller grad 4</i>	
	• Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Atypiskt hemolytiskt uremisyndrom	
	• Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Unituxin för barn i åldern under 12 månader har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Unituxin får inte administreras som en manuell intravenös injektion eller bolus. Det ska administreras som en intravenös infusion över 10 timmar. Infusionen startas med en doseringshastighet på 0,875 mg/m²/h och får fortsätta med denna hastighet i 30 minuter; hastigheten ökas sedan till 1,75 mg/m²/h och infusionen får fortsätta med denna hastighet under resten av infusionen om patienten tolererar detta. Infusionstiden kan förlängas till maximalt 20 timmar för att minimera reaktioner under infusionen (se avsnitt 4.4 och 4.8) som inte svarar adekvat på andra understödande åtgärder. Infusionen måste avslutas efter 20 timmar, även om hela dosen inte kan administreras inom denna tidsram.

Premedicinering bör alltid övervägas före varje infusion (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet (grad 4) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Premedicinering med antihistamin (t.ex. hydroxizin eller difenhydramin) ska administreras genom intravenös injektion cirka 20 minuter före varje dinutuximab-infusion. Det rekommenderas att antihistaminbehandlingen upprepas med 4-6 timmars mellanrum under Unituxin-infusionen efter behov. Patienter ska hållas under uppsikt för tecken och symtom på infunderingsreaktioner under 4 timmar efter att Unituxin-infusionen fullbordats.

Adrenalin (epinefrin) och hydrokortison för intravenös administrering bör finnas omedelbart tillgängliga vid sängkanten under administreringen av dinutuximab för att hantera livshotande allergiska reaktioner. Det rekommenderas att behandlingen av sådana reaktioner innefattar hydrokortison administrerat genom intravenös bolus och adrenalin administrerat genom intravenös bolus med 3-5 minuters intervall efter behov, baserat på det kliniska svaret.

Beroende på den allergiska reaktionens svårighetsgrad bör infusionshastigheten sänkas eller behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Kapillärläckagesyndrom

Det är större risk för kapillärläckagesyndrom när dinutuximab ges tillsammans med IL-2. Det rekommenderas att man administrerar oralt metolazon eller intravenös furosemid med 6-12 timmars intervall efter behov. Extra syrgas, andningsstöd och albuminsubstitution bör användas efter behov, baserat på det kliniska svaret.

Karakteristiska symtom och tecken omfattar hypotoni, generaliserat ödem, ascites, dyspné, lungödem och akut njursvikt associerad med hypoalbuminemi och hemokonzentration.

Smärta

Svår smärta (grad 3 eller 4) uppträder i högst frekvens under den första 4-dagarskuren med dinutuximab och avtar ofta med tiden under de efterföljande kurerna.

Vid svår smärta bör infusionshastigheten för Unituxin sänkas till 0,875 mg/m²/h. Unituxin ska sättas ut om smärtan inte är adekvat kontrollerad trots att man har sänkt infusionshastigheten och satt in maximala understödjande åtgärder (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Paracetamol bör ges oralt 20 minuter före starten av varje dinutuximab-infusion och upprepas efter behov med 4-6 timmars intervall. Regelbunden dosering med 4-6 timmars intervall rekommenderas när IL-2 administreras samtidigt. Om smärtan är ihållande bör ibuprofen ges oralt var 6:e timme, mellan doserna av paracetamol. Ibuprofen bör inte administreras om det finns tecken på trombocytopeni, blödning eller njurdysfunktion.

Det rekommenderas att man administrerar en opioid, t.ex. morfinsulfat, genom intravenös infusion före varje dinutuximab-infusion och att denna intravenösa infusion får fortsätta under behandlingen och i 2 timmar efter att den avslutats. Det rekommenderas att man administrerar ytterligare intravenösa bolusdoser av en opioid efter behov för behandling av smärta upp till en gång varannan timme under dinutuximab-infusionen. Om morfin inte tolereras, kan fentanyl eller hydromorfon användas.

Lidokain kan ges som en intravenös infusion (2 mg/kg i 50 ml 0,9 % natriumklorid) under 30 minuter före starten av varje dinutuximab-infusion och fortsätts som intravenös infusion med 1 mg/kg/h i upp till 2 timmar efter avslutad behandling. Lidokain-infusionen ska avbrytas om patienten utvecklar yrsel, periorala domningar eller tinnitus.

Gabapentin kan administreras när man påbörjar premedicineringen med morfin, i en oral dos på 10 mg/kg/dag. Dosen kan därefter ökas (upp till maximalt 60 mg/kg/dag eller 3 600 mg/dag) efter behov för smärtlindring.

Hypotoni

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (10 ml/kg) bör ges intravenöst under en timme omedelbart före dinutuximab-infusionen. Om hypotoni inträffar, kan man ge natriumkloridlösning på nytt eller administrera intravenöst albumin eller erytrocytkoncentrat när detta är kliniskt indicerat. Det rekommenderas att man även ger vasopressorterapi när detta krävs för att återställa ett adekvat perfusionstryck.

Neurologiska ögonrubbningar

Ögonrubbningar kan inträffa, särskilt vid upprepade kurer (se avsnitt 4.8) Dessa förändringar avtar vanligen med tiden. Patienterna bör genomgå en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas och monitoreras för synförändringar.

Leverdysfunktion

Regelbunden monitorering av leverfunktionen rekommenderas under dinutuximab-immunterapi.

Systemiska infektioner

Patienterna har normalt sett en central venkateter in situ och som en konsekvens av en tidigare ASCT har de

sannolikt nedsatt immunförsvar under behandlingen och riskerar därför att utveckla systemisk infektion. Patienterna får inte ha några tecken på systemisk infektion, och varje identifierad infektion måste vara under kontroll innan behandlingen påbörjas.

Onormala laboratorieprover

Onormala elektrolytnivåer har rapporterats hos patienter som fått Unituxin (se avsnitt 4.8). Elektrolytnivåerna bör kontrolleras dagligen under behandling med Unituxin.

Atopiskt hemolytiskt uremisyndrom

Hemolytiskt uremisyndrom vid frånvaro av dokumenterad infektion och som lett till njursvikt, onormala elektrolytnivåer, anemi och hypertoni har rapporterats. Stödåtgärder bör insättas inklusive kontroll av hydreringsstatus, onormala elektrolytnivåer, hypertoni och anemi.

Natriumintag

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Det innebär att det är i princip ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. En risk för interaktioner med samtidigt använda läkemedel kan inte uteslutas.

Kortikosteroider

Användning av systemiska kortikosteroidläkemedel rekommenderas ej, på grund av möjlig störning av den immunaktivering som är nödvändig för den terapeutiska effekten av dinutuximab.

Intravenöst immunglobulin

Användning av intravenöst immunglobulin efter ASCT rekommenderas ej. Om det ändå är nödvändigt, måste användningen begränsas till de första 100 dagarna efter ASCT, eftersom immunglobulin kan störa den dinutuximab-beroende cellulära cytotoxiciteten. Immunglobulin får inte ges inom två veckor före och en vecka efter att patienten har avslutat varje Unituxin-kur.

Farmakokinetiska interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Farmakodynamiska interaktioner

Det är större risk för svåra allergiska reaktioner när dinutuximab ges tillsammans med IL-2. Därför måste försiktighet iakttas när de båda läkemedlen kombineras (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av dinutuximab hos gravida kvinnor.

Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas inte Unituxin under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor rekommenderas att använda preventivmedel i 6 månader efter avslutad behandling med Unituxin.

Amning

Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om utsöndring av dinutuximab i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med Unituxin. Det rekommenderade intervallet mellan avslutad behandling och amning är 6 månader.

Fertilitet

Effekterna av dinutuximab på fertiliteten hos människor är inte känd. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur, men hos han- och honråttor observerades inga negativa effekter på könsorganen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Unituxin har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats i fyra kliniska studier (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A och DIV-NB-201) av dinutuximab till patienter (N=984) med högriskneuroblastom sammanfattas i Tabell 5. Biverkningarna är definierade som de biverkningar som förekom i högre frekvens i gruppen som behandlades med dinutuximab, GM-CSF, IL-2 och isotretinoin än i kontrollgruppen som behandlades med isotretinoin, under den randomiserade, kontrollerade, pivotala studien ANBL0032, och som har ett sannolikt mekanistiskt samband med behandlingen med dinutuximab. De ursprungligen rapporterade termerna har kodats till rekommenderade termer (enligt Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Tabell 5 sammanfattar de biverkningar som rapporterades när dinutuximab gavs i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin. Eftersom detta läkemedel används i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin, är det svårt att fastställa orsakssambandet mellan varje biverkning och ett specifikt läkemedel.

De vanligaste biverkningarna (hos mer än 30 % av patienterna) som rapporterades under neuroblastomstudierna var hypotoni (67 %), smärta (66 %), överkänslighet (56 %), feber (53 %), urtikaria (49 %), kapillärläckagesyndrom (45 %), anemi (45 %), hypokalemi (41 %), minskat antal trombocyter (40 %), hyponatremi (37 %), förhöjt alaninaminotransferas (35 %), minskat antal lymfocyter (34 %) och minskat antal neutrofiler (31 %). Ytterligare biverkningar som är karakteristiska för en allergisk reaktion rapporterades också – inklusive anafylaktisk reaktion (18 %) och bronkospasm (4 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna hos patienter som fick dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin sammanfattas i Tabell 5. Biverkningarna anges enligt MedDRA-systemet för klassificering av organsystem och frekvenser. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5: Biverkningar som förekom under studier på patienter med högriskneuroblastom som fick dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Utrustningsrelaterad infektion, ökad infektionskänslighet, bakteriemi, enterokolit	
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Febril neutropeni	Atypiskt hemolytiskt uremisyndrom
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet	Cytokinfrisättningssyndrom	Serumsjuka
Endokrina systemet			Hypertyreos
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi,	Hypomagnesemi, acidosis, hypoglykemi	

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	hypofosfatemi, hypoalbuminemi, hyperglykemi, minskad aptit		
Centrala och perifera nervsystemet		Neuralgi, perifer neuropati, huvudvärk	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Ögon		Dimsyn, fotofobi, mydriasis	Olikstora pupiller
Hjärtat	Takykardi (av sinus-, förmaks-, kammartyp)		Förmaksflimmer, ventrikulär arrytm
Blodkär	Kapillärläckagesyndrom, hypotoni, hypertoni		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hypoxi, hosta, dyspné	Bronkospasm, lungödem	Stridor, larynxödem
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, illamående	Förstoppning, nedre gastrointestinal blödning	
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, klåda	Makulopapulära utslag	
Njurar och urinvägar		Urinretention, proteinuri, hematuri	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber, smärta ¹ , ansiktsödem	Perifert ödem, frossa, trötthet, irritabilitet, reaktion vid injektionsstället	
Undersökningar	Minskat antal lymfocyter, minskat antal lymfocyter, minskat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alaninaminotransferas	Förhöjt gamma- glutamyltransferas, förhöjt blodkreatinin, ökad vikt	Positiv blododling

¹ Innefattar de rekommenderade termerna buksmärta, övre buksmärta, ledvärk, ryggsmärta, smärta i urinblåsan, skelettsmärta, bröstsmärta, ansiktssmärta, tandköttsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, myalgi, nacksmärta, neuralgi, orofaryngeal smärta, smärta, extremitetssmärta och proktalgi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Se avsnitt 4.2 för råd om nedtrappning eller utsättning av detta läkemedel. Se avsnitt 4.4 för åtgärder som ska vidtas vid specifika biverkningar.

Allergiska reaktioner

Allvarliga infusionsreaktioner som kräver snabb intervention inklusive blodtrycksunderstöd, bronkdilaterande behandling, kortikosteroider, sänkt infusionshastighet, uppehåll i infusionen eller permanent utsättning av Unituxin innefattade ansiktsödem och övre luftvägsödem, dyspné, bronkospasm, stridor, urtikaria och hypotoni. Infusionsreaktionerna uppträdde vanligen under eller inom 24 timmar efter avslutad Unituxin-infusion. Allvarliga anafylaktiska/allergiska reaktioner rapporterades hos 14 % av patienterna. På grund av överlappande tecken och symtom var det i vissa fall inte möjligt att skilja mellan infusionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom var en mycket vanlig biverkning (hos 45 % av patienterna), som inträffade oftare när Unituxin gavs tillsammans med IL-2; det var allvarligt (\geq grad 3) i 14 % av patienterna.

Smärta

Smärta förekom i typfallet under Unituxin-infusionen och rapporterades oftast som buksmärta, generaliserad smärta, extremitetssmärta, ryggsmärta, neuralgi, muskuloskeletal bröstsmärta och ledvärk; 41 % av patienterna led av svår smärta. Analgetika inklusive intravenösa opioider bör administreras före varje dos av Unituxin och fortsätta under två timmar efter avslutad Unituxin-behandling.

Perifer sensorisk neuropati rapporterades hos 3% av patienterna och perifer motorneuropati hos 2% av patienterna, färre än 1% av patienterna drabbades av allvarlig perifer neuropati.

Onormala laboratorieprover

Elektrolytrubbningar som förekom hos minst 25 % av patienterna som fick Unituxin innefattade hyponatremi och hypokalemi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. I kliniska studier administrerades planerade dinutuximab-doser på upp till 120 mg/m² (60 mg/m²/dag), med en biverkningsprofil liknande den som beskrivs i avsnitt 4.8. I händelse av överdosering rekommenderas att patienten monitoreras noga med avseende på eventuella tecken eller symptom på biverkningar, och att lämplig symptomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC16

Verkningsmekanism

Dinutuximab är en monoklonal chimer antikropp sammansatt av murina variabela regioner från tunga och lätta kedjor och den humana konstanta regionen från den tunga kedjan i IgG1 och den lätta kedjan kappa. Dinutuximab reagerar specifikt med gangliosiden GD2, som är starkt uttryckt på ytan av neuroblastomceller och minimalt uttryckt på ytan av normala humana nervceller, perifera smärtfibrer och hudmelanocyter.

Farmakodynamisk effekt

Dinutuximab har visat sig binda till neuroblastomcellinjer som är kända att uttrycka GD2 *in vitro*. Dessutom har det visat sig inducera både antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) och komplementberoende cytotoxicitet *in vitro*. Speciellt visade sig dinutuximab i närvaro av humana effektorceller, inklusive perifera mononukleära blodceller (PBMC) och granulocyter från normala humana donatorer, mediera lys av flera neuroblastomcellinjer på ett dosberoende sätt. Granulocyter visade sig vara effektivare än PBMC vad gäller mediering av dinutuximab-beroende cytotoxicitet mot neuroblastomceller, varvid man såg en förstärkt celllys vid tillsats av GM-CSF. Dessutom visar *in vivo*-studier att dinutuximab antingen ensamt eller i kombination med IL-2 kan ge en partiell hämning av tumörtillväxt hos möss. Förstärkt ADCC i närvaro av GM-CSF och IL-2 gav rationalen till att kombinera dessa cytokiner med dinutuximab i kliniska studier.

Prekliniska studier visar att den dinutuximab-inducerade neurotoxiciteten sannolikt beror på induktion av mekanisk allodyni som kan vara förmedlad av dinutuximabs reaktivitet med GD2-antigen lokaliserat på ytan av perifera nervfibrer och/eller myelin.

Klinisk effekt och säkerhet

ANBL0032 var en randomiserad, kontrollerad studie som utvärderade effekterna av dinutuximab givet i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin, jämfört med isotretinoin ensamt, till patienter med högriskneuroblastom. Högriskneuroblastom baserades på patientens ålder (över 12 månader) och tumörstadium vid diagnos och/eller närvaro av biologiska riskfaktorer, såsom MYCN-amplifiering.

Patienterna var i åldern 11 månader till 15 år och hade tidigare uppnått åtminstone ett partiellt svar på induktionskemoterapi, följt av ASCT och strålbehandling. Efter ASCT randomiserades 226 försökspersoner slumpmässigt 1:1 till antingen en standardbehandlingsarm (sex kurer med isotretinoin) eller en arm med dinutuximab-immunterapi (fem kurer med dinutuximab i kombination med omväxlande GM-CSF och IL-2; kombinerat med isotretinoin givet samtidigt i sex kurer). Dinutuximab gavs i en dos motsvarande 17,5 mg/m²/dag under fyra dagar i följd (dag 4-7) i kur 1-5. GM-CSF administrerades i en dos på 250 µg/m²/dag under kur 1, 3 och 5 och gavs dagligen under 14 dagar. IL-2 administrerades samtidigt med dinutuximab som en kontinuerlig intravenös infusion som pågick i fyra dagar, under vecka 1 av kur 2 och 4 i en dos på 3,0 MIE/m²/dag, och under vecka 2 av kur 2 och 4 i en dos på 4,5 MIE/m²/dag. Under de två sista veckorna i var och en av de sex kureorna fick patienterna i både kontrollarmen och armen med dinutuximab-immunterapi även oralt isotretinoin i en dos av 160 mg/m²/dag (givet som 80 mg/m² två gånger dagligen).

Det primära effektmåttet var prövarbedömd händelsefri överlevnad (EFS), definierad som tiden från randomisering till den första förekomsten av återfall, progressiv sjukdom, sekundär malignitet eller död. I den primära intention-to-treat-analysen (ITT-analysen) fann man en förbättring av EFS associerad med dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin, jämfört med enbart isotretinoin. 2-årsestimaten av EFS var 66 % hos patienter som fick dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin, jämfört med 48 % hos patienter som fick enbart isotretinoin (log-ranktest $p = 0,033$) fast denna skillnad uppnådde inte formell statistisk signifikans enligt den specificerade planen för interimanalyser. Dessutom utvärderades den totala överlevnaden (OS) genom 3 års uppföljning efter EFS-analysen som ett sekundärt effektmått i denna studie, varvid man såg en signifikant förbättring bland de ITT-patienter som randomiserats till att få dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin jämfört med dem som fick enbart isotretinoin). 3-årsestimaten av OS var 80 % jämfört med 67 % för patienter som fick dinutuximab-immunterapi plus isotretinoin respektive enbart isotretinoin (log-ranktest $p = 0,0165$). Långtidsöverlevnaden utvärderades genom fem års uppföljning efter EFS-analysen och fortsatte att visa på en överlevnadsfördel för patienter som fick dinutuximab-immunterapi jämfört med dem som fick enbart isotretinoin. 5-årsestimaten av OS var 74 % för dinutuximab-immunterapi jämfört med 57 % för enbart isotretinoin (log-ranktest $p = 0,030$).

Undergruppsanalyser av EFS- och OS-svaret indikerade att patienter med minimal kvarvarande sjukdom, DNA-hyperploidi och de som fick rensad benmärg eventuellt inte hade nytta av dinutuximab-immunterapi.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns det risk för immunogenicitet. Data från 409 individer som deltog i flera neuroblastomstudier och som hade lämnat prov för bestämning av humana anti-chimär-antikroppar (HACA) visade att 71 (17 %) utvecklade bindande antikroppar och 15 (4 %) utvecklade ett neutraliserande antikroppssvar. Plasmakoncentrationerna av dinutuximab, särskilt dalnivåerna, tenderade att vara lägre hos patienter med HACA. Det fanns ingen uppenbar korrelation mellan utveckling av dessa antikroppar och allergiska reaktioner.

Incidensen av antikropps bildning är starkt beroende av analysens sensitivitet och specificitet, och av dessa skäl kan det vara missvisande att jämföra incidensen av antikroppar mot dinutuximab och incidensen av antikroppar mot andra läkemedel.

Pediatrik population

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Unituxin för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för neuroblastom (information om pediatrik användning

finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Farmakokinetiken för dinutuximab utvärderades i en klinisk studie av Unituxin i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin. I denna studie fick 27 barn med högriskneuroblastom (ålder $3,9 \pm 1,9$ år) upp till 5 cykler av Unituxin med $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ som en intravenös infusion under 10 till 20 timmar under 4 dagar i följd med 28 dagars intervall. Den genomsnittliga (\pm standardavvikelse) maximala plasmakoncentrationen observerades efter den fjärde infusionen var $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/l}$. I en populationsbaserad farmakokinetisk analys var den geometriska distributionsvolymen vid steady state uppskattad till 5,2 l.

Metabolism

Dinutuximab är ett protein, vars förväntade metaboliseringsväg är nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror med hjälp av proteolytiska enzymer som finns i hela kroppen. Klassiska metabolismstudier har inte utförts.

Eliminering

Den geometriska genomsnittliga clearance uppskattades till $0,025 \text{ l/timme}$ och ökade med kroppsstorlek. Den terminala halveringstiden uppskattades till 10 dagar (+ 6) dagar. En populationsfarmakokinetisk analys som utfördes på alla tillgängliga kliniska data antyder att dispositionen av dinutuximab inte ändras av ålder, ras, kön, samtliga läkemedel (IL-2, GM-CSF) och förekomsten av kapillärt läckagesyndrom, nedsatt njur- eller leverfunktion. Förekomst av HACA verkar dock öka clearance av dinutuximab med cirka 60%.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Dinutuximab (eller den murina monoklonala antikroppen 14.18) har administrerats till möss, kaniner, råttor och hundar i en- eller flerdoseringsregimer, som överstiger den dos som används kliniskt. Bland resultat värda att uppmärksamma fanns behandlingsrelaterade biverkningar i levern hos råttor (kännetecknade av centrilobulär stas, onormal celledelning, hepatocellulär nekros och fibros runt centralvenen/interlobulärt) som kan vara relaterade till cirkulationsstörningar och förändringar som tyder på en ökad hematopoies (hög andel retikulocyter och/eller högt trombocytantal, ökad cellularitet av hematopoetiska celler i femoral och sternal benmärg och/eller extramedullär hematopoies i levern och mjälten). Svårighetsgraden hos dessa förändringar bedömdes såsom mycket lindrig/lindrig och återgick eller tenderade att återgå efter att administreringen upphört. Inga kliniska tecken på CNS-toxicitet observerades.

Säkerhetsfarmakologi

Dinutuximab administrerades till cynomolgus-apor vilket ledde till effekter på hjärt-kärlsystemet, i form av måttliga höjningar av blodtrycket (ett av tre djur) och hjärtfrekvensen (två av tre djur). Inga direkta effekter på EKG-parametrar eller på andningsorganen observerades.

Övrigt

Inga prekliniska studier för att utvärdera potentialen hos dinutuximab att orsaka karcinogenicitet, genotoxicitet eller reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts. Hos han- och honråttor medförde administrering av dinutuximab inte några negativa effekter på fortplantningsorganen vid exponeringar som var minst 60 gånger högre än de som observerats kliniskt.

Gångse studier som utförts hittills visade inte några särskilda risker för människa. Dessa studier stöder den nuvarande dinutuximab-doseringen på 17,5 mg/m²/dag, administrerat under fyra dagar i följd inom ramen för fem månatliga kuror.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Polysorbat 20 (E 432)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska

18 månader

Spädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vid förvaring i 24 timmar vid rumstemperatur (under 25 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas omedelbart såvida inte öppningssättet utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas med en brombutylgummipropp och flip-off-försegling av aluminium innehållande 5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den exakta volym Unituxin koncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs för patientens dos (se avsnitt 4.2) måste injiceras i en 100 ml påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Erforderlig volym dinutuximab ska dras upp och injiceras i en 100 ml påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Lösningen ska blandas genom att påsen försiktigt vänds upp och ner.

Spädningen måste utföras under aseptiska förhållanden. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. För hållbarhet efter spädning, se avsnitt 6.3. Den spädda infusionsvätskan måste användas inom 24 timmar efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1022/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Beskrivning	Förfalldatum
<p>En icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande (PASS): För att kunna utvärdera det långsiktiga säkerhetsutfallet för dinutuximab hos patienter med högriskneuroblastom (inklusive centrala och perifera nervsystemet, prevalens av organdysfunktion, långsiktiga effekter på tillväxt och endokrin utveckling, hörselnedsättning, hjärttoxicitet och överlevnadsdata) ska sökanden genomföra och lämna in resultaten av en säkerhetsregistrering.</p> <p>Studieprotokollet ska lämnas in inom tre månader efter EG-beslutet.</p> <p>Den kliniska studierapporten ska lämnas in senast:</p>	06/2029
<p>PASS: För att bättre karakterisera säkerheten och immunogeniciteten hos Unituxin och dess påverkan på läkemedelsexponering ska sökanden utföra och lämna in resultaten av en säkerhetsstudie.</p> <p>Den kliniska studierapporten ska lämnas in senast:</p>	12/2018

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
dinutuximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 3,5 mg dinutuximab.
Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 17,5 mg dinutuximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin
Polysorbat 20
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
17,5 mg/5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1022/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Unituxin 3,5 mg/ml sterilt koncentrat
dinutuximab
Intravenös användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

17,5 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel Information till användaren

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning dinutuximab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Ibland kan det hända att en ung person som använder detta läkemedel läser bipacksedeln, men oftast är det en förälder/anhörig som gör det. Trots detta använder bipacksedeln hela tiden ordet ”du” när den avser patienten.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Unituxin är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Unituxin
3. Hur du får Unituxin
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Unituxin ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Unituxin är och vad det används för

Vad är Unituxin?

Unituxin är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen dinutuximab. Den hör till en grupp av läkemedel som kallas ”monoklonala antikroppar”. De fungerar som de antikroppar som bildas naturligt i kroppen och hjälper immunförsvaret att hitta vissa celler, t.ex. cancerceller, genom att fästa på dem.

Vad används Unituxin till?

Unituxin används för att behandla högriskneuroblastom hos spädbarn, barn och ungdomar i åldern 12 månader till 17 år.

Neuroblastom är en typ av cancer som uppstår i onormala nervceller i kroppen.

Vissa neuroblastom klassificeras som ”högrisk” om canceren har spridit sig till olika delar av kroppen och innehåller vissa celltyper. Det är mer sannolikt att högriskneuroblastom kommer tillbaka efter behandling.

För att minska risken för att canceren kommer tillbaka ges Unituxin under det sista behandlingsstadiet för att eliminera små sjukdomsmängder som fortfarande kan finnas kvar efter att canceren svarat på kemoterapi, kirurgi, och en autolog (från sig själv) blodcellstransplantation.

Hur fungerar Unituxin?

Unituxin känner igen ett bestämt mål som sitter på utsidan av vissa celler som heter ”GD2” och fäster vid det. GD2 finns utanpå neuroblastomceller. När Unituxin fäster vid cancerceller som har GD2 börjar patientens immunsystem att angripa dessa celler och döda dem.

Unituxin har visats fördröja sjukdomens fortskridande eller återfall och öka överlevnaden.

2. Vad du behöver veta innan du får Unituxin

Ta inte Unituxin

- om du är allergisk mot dinutuximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får dinutuximab.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Unituxin:

- om du någon gång har haft krampanfall
- om du har leverproblem
- om du har brist på vita blodkroppar eller blodplättar i blodet. För att ta reda på det tar man blodprover
- om du har andningsproblem, t.ex. andfåddhet när du vilar
- om du har njurproblem
- du har någon infektion

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Unituxin.

Det kan hända att du märker något av följande när du först får Unituxin och under behandlingskuren:

- **Allergiska reaktioner, som kan vara allvarliga (anafylaktiska reaktioner) eller andra reaktioner på infusionen (droppet)** – Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du får någon form av reaktion under eller efter infusionen. De är mycket vanliga (förekommer hos mer än 1 patient av 10). Tecken på en allergisk reaktion kan vara hudutslag, nässelutslag, svullnad i ansiktet eller halsen, yrsel, snabba hjärtslag eller hjärtklappning, andfåddhet och andningssvårigheter, feber, illamående, värk och smärta i lederna. Personalen kommer att övervaka dig noga med avseende på dessa tecken när du får läkemedlet. Du kommer att få ett läkemedel av typen antihistamin som hjälper till att förhindra allergiska reaktioner.
- **Kapillärläckagesyndrom** som beror på ett läckage av blodkomponenter genom kärlväggarna i små blodkärl – ett tillstånd som kan orsaka hastig svullnad av armar, ben och andra delar av kroppen, snabbt blodtrycksfall, att du blir yr i huvudet och andningssvårigheter
- **Smärta** – tala om för läkare eller sjuksköterska om du får ont någonstans. Detta är mycket vanligt under behandlingen (förekommer hos mer än 1 patient av 10). Du kommer att få smärtstillande läkemedel (t.ex. paracetamol, ibuprofen och morfin) som hjälper till att förebygga och minska smärtan. Läs mer i avsnitt 4 om biverkningar i form av smärta.
- **Lågt blodtryck** – det kan göra att du blir yr eller svimmar
- **Problem med ögonen** – tala om för läkare eller sjuksköterska om du märker några problem med ögonen eller några synförändringar.
- **Infektioner i blodet** – tala om för läkaren om du drabbas av feber, frossbrytningar, eller känner dig svimfärdig eller yr.
- **Problem med nerverna** – du kanske märker domningar, stickningar eller en brännande känsla i händer, fötter, ben eller armar, nedsatt känsel eller svaghet vid rörelser (perifer neuropati).

I avsnitt 4 hittar du en fullständig lista över de kända biverkningarna.

Prover och kontroller

Din läkare kommer att ta blodprover och kan komma att undersöka dina ögon medan du får detta läkemedel.

Andra läkemedel och Unituxin

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel, (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Speciellt ska du tala om för din läkare om du nyligen har använt:

- läkemedel som kallas ”kortikosteroider” – de kan påverka aktiviteten hos immunförsvaret, och immunförsvaret är viktigt för att Unituxin ska fungera.
- ”intravenöst immunglobulin” – du får inte använda denna typ av läkemedel under perioden från och med två veckor före en Unituxin-behandling till och med minst en vecka efter att behandlingen har avslutats.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker) ska du tala om det för läkare eller sjuksköterska innan du får Unituxin.

Graviditet

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel.
- Om det är möjligt för dig att bli gravid och du inte använder preventivmedel, ska du tala med din läkare innan du får detta läkemedel.
- Du rekommenderas att använda preventivmedel i 6 månader efter avslutad behandling med detta läkemedel.

Amning

- Om du ammar, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel.
- Du får inte amma medan du behandlas med detta läkemedel. Det beror på att man inte vet om läkemedlet kan passera över i bröstmjölken. Det rekommenderade intervallet mellan avslutad behandling och amning är 6 månader.

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Unituxin har många biverkningar och detta kommer att påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Unituxin innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Det innebär att det är i princip ”natriumfritt”.

3. Hur du får Unituxin

Du får Unituxin av en läkare eller sjuksköterska medan du är på sjukhus. Det ges i form av ett dropp i en ven (kallat en intravenös infusion).

Unituxin används tillsammans med tre andra läkemedel:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Du kommer att få dessa läkemedel under sex behandlingskuror. Varje kur pågår i en månad. Du kommer inte att få alla läkemedlen i varje kur.

Hur mycket läkemedel får du?

Du får Unituxin under fem av de sex kurerna. Rekommenderad dos är 17,5 mg/m². Din läkare räknar ut din dos baserat på din kroppsytta.

Kur (månad) 1, 3 och 5:

- Du får Unituxin som ett dropp i en ven – under cirka 10 timmar varje dag i fyra dagar.
- Du får GM-CSF antingen som en injektion under huden eller som ett dropp i en ven varje dag i 14 dagar.
- Du får isotretinoin som tas via munnen under de sista 14 dagarna av varje kur.

Kur (månad) 2 och 4:

- Du får Unituxin som ett dropp i en ven – under cirka 10 timmar varje dag i fyra dagar.
- Du får IL-2 som ett dropp i en ven under fyra dagar i följd (kontinuerlig infusion) – under de fyra första dagarna i den första veckan och de fyra första dagarna i den andra veckan i varje kur.
- Du får isotretinoin som tas via munnen under de sista 14 dagarna av varje kur.

Kur (månad) 6:

- Du får enbart isotretinoin som tas via munnen.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att övervaka dig under och efter infusionen. För att minska risken för biverkningar kan det hända att läkaren förlänger tiden för Unituxin-infusionen till maximalt 20 timmar. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel, som ges tillsammans med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin, orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du märker något av följande:

- Alla typer av allergiska reaktioner eller andra reaktioner vid injektionsstället – symtomen kan vara ett hudutslag, nässelutslag, svullnad i ansiktet eller halsen, yrsel, snabba hjärtslag eller hjärtklappning, andfåddhet och andningssvårigheter, feber, illamående, värk och smärta i lederna.
- Hastig svullnad av armar, ben och andra delar av kroppen, snabbt blodtrycksfall, du blir yr i huvudet och andningssvårigheter (kapillär-läckagesyndrom).
- All typ av smärta: i buken, halsen, bröstet, ansiktet, händerna, fötterna, ben eller armar (till exempel, avdomning, pinnningar eller brännande känsla), rygg, nacke, leder, skelett, muskler, mun, öga, könsorgan.

Dessa är mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 patient av 10).

Om du märker något av dessa symtom ska du genast tala om det för läkare eller sjuksköterska.

Andra biverkningar som du skulle kunna få av detta läkemedel är:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än 1 patient av 10):

- hosta
- klåda
- aptitlöshet
- diarré, kräkningar
- lågt blodtryck som kan göra dig yr eller svimfärdig, eller högt blodtryck
- onormala blodprov, till exempel domningar, pinnningar eller brännande känsla i händer, fötter, ben eller armar
- onormala blodprover som till exempel lågt antal blodplättar, lågt antal röda eller vita blodkroppar, lågt halt av albumin (detta kan leda till svullnad och att du känner dig svag och trött), onormal leverfunktion, låga halter kalium, natrium, kalcium, fosfater, eller höga glukosnivåer.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 patient av 10):

- viktminskning, viktökning
- frossa
- huvudvärk
- trötthet, irritabilitet
- förstoppning, blod i avföringen
- skador på nerverna runt om i kroppen så att rörelseförmågan påverkas
- dimsyn, ljuskänslighet, vidgade ("dilaterade") pupiller i ögonen
- att man inte kan kissa, blod eller protein i urinen
- högre risk att få infektioner, särskilt från den utrustning som används för att ge dig läkemedlet
- blod- eller tarminfektioner
- hudproblem där injektionen gavs, ett rött utslag med små knottor
- onormala blodprover som till exempel låga nivåer av magnesium, glukos, höga nivåer av syra eller kreatinin.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 patient av 100):

- olika stora pupiller
- vätska i eller runt lungorna
- njursvikt
- överaktiv sköldkörtel
- serumsjuka – en sjukdom som påminner om en allergi
- onormal hjärtrytm
- svullnad i den bakre delen av hjärnan (posteriort reversibel encefalopatisyndrom) – symtom kan omfatta högt blodtryck, huvudvärk, krampanfall, förändrad syn eller beteende, dåsighet eller trötthet.
- atypiskt hemolytiskt uremisyndrom (aHUS) – en sjukdom som påverkar blodomloppet och njurarna – symtomen kan omfatta influensaliknande symtom som inte avtar, förvirring, slöhet, aptitlöshet eller mörkfärgad urin.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Unituxin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vid förvaring vid rumstemperatur (under 25 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt bör spädd lösning användas omedelbart.

Använd inte detta läkemedel om du ser partiklar eller missfärgning före administrering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kasta läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dinutuximab. Varje injektionsflaska innehåller 17,5 mg dinutuximab i 5 ml. Varje ml koncentrat innehåller 3,5 mg dinutuximab.
- Övriga innehållsämnen är histidin, polysorbat 20 (E 432), natriumklorid och vatten för injektionsvätskor. Du hittar mer information om natrium i avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Unituxin är en klar, färglös infusionsvätska, som tillhandahålls i en genomskinlig glasflaska. Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar. Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

<----->

Dosering och administreringsätt

Unituxin är begränsat till att endast användas på sjukhus och måste administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av onkologiska behandlingar. Det måste administreras av sjukvårdspersonal med beredskap för hantering av svåra allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, i en miljö där fullständig återupplivningsutrustning finns omedelbart tillgänglig.

Dosering

Unituxin ska administreras som intravenös infusion under fem kurer med en daglig dos på 17,5 mg/m². Det administreras på dag 4-7 under kur 1, 3, och 5 (varje kur varar cirka 24 dagar) och dag 8-11 under kur 2 och 4 (varje kur varar cirka 28 dagar).

Behandlingsregimen består av dinutuximab, GM-CSF, IL-2 och isotretinoin, administrerat under sex på varandra följande kurer. Den fullständiga dosregimen beskrivs i tabell 1 och tabell 2

Tabell 1: Doseringschema för kur 1, 3 och 5 för Unituxin, GM-CSF och isotretinoin

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

¹ Granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/dag, administrerat antingen genom subkutan

injektion (rekommenderas starkt) eller intravenös infusion under 2 timmar.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag givet som en intravenös infusion under 10-20 timmar.

³ Isotretinoin: för kroppsvikt över 12 kg: 80 mg/m² givet oralt två gånger dagligen i en total dos på 160 mg/m²/dag; för kroppsvikt upp till 12 kg: 2,67 mg/kg givet oralt två gånger dagligen i en total daglig dos på 5,33 mg/kg/dag (dosen avrundad uppåt till närmaste 10 mg).

Tabell 2: Doseringschema för kur 2 och 4 för Unituxin och IL-2; doseringschema för kur 2, 4 och 6 för isotretinoin.

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

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIE/m²/dag givet som kontinuerlig intravenös infusion under 96 timmar på dag 1-4 och 4,5 MIE/m²/dag på dag 8-11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dag givet som en intravenös infusion under 10-20 timmar.

³ Isotretinoin: för kroppsvikt över 12 kg: 80 mg/m² givet oralt två gånger dagligen i en total dos på 160 mg/m²/dag; för kroppsvikt upp till 12 kg: 2,67 mg/kg givet oralt två gånger dagligen i en total daglig dos på 5,33 mg/kg/dag (dosen avrundad uppåt till närmaste 10 mg).

Före påbörjande av varje behandlingskur, se tabell 3 för en lista över kriterier som måste utvärderas.

Tabell 3: Kliniska kriterier som måste utvärderas innan man påbörjar varje behandlingskur med Unituxin.

Toxiska effekter på centrala nervsystemet (CNS)
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills CNS-toxiciteten är av grad I eller har upphört och/eller kramptillstånd är under god kontroll
Leverdysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja den första kuren tills alaninaminotransferas (ALAT) ligger under 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN). Vänta med att påbörja kuren för kur 2-6 tills (ALAT) ligger under 10 gånger ULN.
Trombocytopeni
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills trombocytantalet är minst 20 000/μl. Om patienten har CNS-metastaser ska man vänta med att påbörja kuren och ge trombocyttransfusion för att bibehålla trombocytantalet på minst 50 000/μl.
Respiratorisk dysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills vilodyspnén har givit med sig och/eller den perifera syrgasmättnaden är minst 94 % på rumsluft.
Njurdysfunktion
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills kreatininclearance eller glomerulär filtration (GFR) är minst 70 ml/min/1,73 m²
Systemisk infektion eller sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja kuren tills den systemiska infektionen eller sepsisen har givit med sig.
Leukopeni
<ul style="list-style-type: none"> Vänta med att påbörja den första kuren tills absolut fagocytantal (APC) är minst 1 000/μl.

Utöver ovanstående kriterier måste läkaren använda sitt omdöme vid bedömning av patientens kardiovaskulära funktioner.

Dosjustering

Tabell 4 ger riktlinjer för dosjustering av dinutuximab, GM-CSF och IL-2. Om patienten uppfyller kriterierna för utsättning av dessa läkemedel, kan behandlingen fortsätta med isotretinoin om detta är kliniskt indicerat.

Tabell 4: Riktlinjer för dosjustering för hantering av behandlingsrelaterade biverkningar under administrering av dinutuximab i kombination med GM-CSF, IL-2 och isotretinoin.

Allergiska reaktioner	
<i>Grad 1 eller 2</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sänk infusionshastigheten till 0,875 mg/m²/h. Ge understödjande behandling.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återgå till den ursprungliga infusionshastigheten. Om denna inte tolereras, sänk hastigheten till 0,875 mg/m²/h.
<i>Grad 3 eller 4</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt omedelbart ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2. Ge understödjande behandling
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Om tecknen och symtomen upphör snabbt med ovanstående åtgärder kan dinutuximab-infusionen återupptas med en hastighet på 0,875 mg/m²/h. GM-CSF eller IL-2 ska inte återupptas förrän nästa dag. För GM-CSF-kurer: administrera GM-CSF med 50 % av dosen med början nästa dag, och om detta tolereras kan GM-CSF ges i full dos efter att dinutuximab-doseringen för den kuren avslutats. För IL-2 kurer: administrera IL-2 med 50 % av dosen med början nästa dag och fortsatt på detta sätt under resten av kuren. Om Återkomst av symtom vid insättning av GM-CSF eller IL-2, ska GM-CSF eller IL-2 och dinutuximab sättas ut. Om symtomen har upphört nästa dag, återupptas dinutuximab med tolererad hastighet utan GM-CSF eller IL-2.
Återkomst av symtom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2 under den dagen. Om symtomen försvinner samma dag, återuppta kuren nästa dag med premedicinering på intensivvårdsavdelning.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Behåll tolererad infusionshastighet för dinutuximab i alla efterföljande kurer tillsammans med GM-CSF eller IL-2.
Anafylax	
<i>Grad 3 eller 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt permanent ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Kapillärläckagesyndrom	
<i>Grad 3 (allvarligt)</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2. Ge understödjande behandling.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återuppta dinutuximab-infusionen med 0,875 mg/m²/h. Återuppta GM-CSF eller IL-2 nästa dag med 50 % av dosen fram till den sista dosen av dinutuximab i den kuren.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Om patienten tolererade 50 % av dosen av GM-CSF eller IL-2, börja med denna dos och en dinutuximab-hastighet på 0,875 mg/m²/h. Om detta tolereras, öka GM-CSF eller IL-2 till full dos nästa dag. Om GM-CSF inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under de återstående GM-CSF-kurerna. Om IL-2 inte tolereras vid 50 % av dosen, ersätt det med GM-CSF under de återstående IL-2-kurerna.
<i>Grad 4 (livshotande)</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 under den kuren. Ge understödjande behandling.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Om kapillärläckagesyndromet uppkom under en IL-2-kur, ersätt IL-2 med GM-CSF under återstående IL-2-kurer. Om kapillärläckagesyndromet uppkom under en GM-CSF-kur, administrera enbart dinutuximab under de återstående GM-CSF-kurerna.

Hyponatremi	
<i>Grad 4 (livshotande) - < 120 mmol/l trots lämplig vätsketillförsel</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt permanent ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Hypotoni	
<i>Symtomgivande och/eller systoliskt BT under 70 mmHg eller en sänkning på mer än 15 % från baseline</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och intravenöst GM-CSF eller IL-2. Ge understödande behandling .
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återuppta dinutuximab-infusionen med 0,875 mg/m²/h. Om blodtrycket (BT) förblir stabilt under minst 2 timmar, återuppta GM-CSF eller IL-2. Om blodtrycket förblir stabilt under minst 2 timmar efter att GM-CSF eller IL-2 åter satts in, öka dinutuximab-infusionen till 1,75 mg/m²/h.
Återkomst av symtom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2. Återuppta dinutuximab med 0,875 mg/m²/h när BT är stabilt.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Återuppta GM-CSF eller IL-2 nästa dag med 50 % av dosen om BT håller sig stabilt. Sätt in GM-CSF eller IL-2 med 50 % av dosen när det ges tillsammans med dinutuximab. Öka därefter till full dos, om denna tolereras, under resten av kuren. Om GM-CSF inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under återstoden av kuren. Om IL-2 inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under återstoden av kuren.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Sätt in GM-CSF eller IL-2 med 50 % av dosen; om denna dos tolereras – öka till full dos nästa dag. Om GM-CSF inte tolereras vid 50 % av dosen, administrera enbart dinutuximab under de återstående GM-CSF-kurerna. Om IL-2 inte tolereras vid 50 % av dosen, ersätt det med GM-CSF under de återstående IL-2-kurerna.
Neurologiska ögonrubbningar	
<i>Dilaterad pupill med trög ljusreflex</i>	
Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Administrera dinutuximab med 0,875 mg/m²/h och återuppta GM-CSF eller IL-2.
Återkomst av symtom	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab, GM-CSF och IL-2 under de återstående kurerna.
Efterföljande kurer	<ul style="list-style-type: none"> Om rubbningarna förblir stabila eller förbättras innan nästa kur, administrera dinutuximab med 0,875 mg/m²/h och full dos av GM-CSF eller IL-2. Om detta tolereras utan förvärrade symtom, administrera dinutuximab med 1,75 mg/m²/h under efterföljande kurer. Vid återkomst av symtom, sätt ut dinutuximab, GM-CSF och IL-2 under de återstående kurerna.
Serumsjuka	
<i>Grad 4 (livshotande)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt permanent ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2..
Systemisk infektion eller sepsis	
<i>Grad 3 eller 4</i>	

Symtomdebut	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2 under återstoden av kuren.
Efter att symtomen upphört	<ul style="list-style-type: none"> Fortsätt med efterföljande planerade kurer med dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Smärta	
<i>Grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Perifer neuropati	
<i>Grad 2 perifer motorneuropati</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt permanent ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
<i>Grad 3 (sensoriska förändringar under mer än 2 veckor, objektiv motorisk svaghet) eller grad 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.
Atypiskt hemolytiskt uremisyndrom	
	<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut dinutuximab och GM-CSF eller IL-2.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Unituxin för barn i åldern under 12 månader har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Unituxin får inte administreras som en manuell intravenös injektion eller bolus.

Det ska administreras som en intravenös infusion över 10 timmar. Infusionen startas med en doseringshastighet på 0,875 mg/m²/h och får fortsätta med denna hastighet i 30 minuter; hastigheten ökas sedan till 1,75 mg/m²/h och infusionen får fortsätta med denna hastighet under resten av infusionen, om patienten tolererar detta. Infusionstiden kan utsträckas till maximalt 20 timmar för att minimera reaktioner under infusionen som inte svarar adekvat på andra understödjande åtgärder. Infusionen måste avslutas efter 20 timmar, även om hela dosen inte kan administreras inom denna tidsram.

Premedicinering bör alltid övervägas före varje infusion).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 i produktresumén.

Kontraindikationer

Överkänslighet (grad 4) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. i produktresumén.

Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Premedicinering med antihistamin (t.ex. hydroxizin eller difenhydramin) ska administreras genom intravenös injektion cirka 20 minuter före varje dinutuximab-infusion. Det rekommenderas att antihistaminbehandlingen upprepas med 4-6 timmars mellanrum under Unituxin-infusionen efter behov. Patienter ska hållas under uppsikt för tecken och symtom som visar infunderingsreaktioner under 4 timmar efter att Unituxin-infusionen fullbordats.

Adrenalin (epinefrin) och hydrokortison för intravenös administrering bör finnas omedelbart tillgängliga vid sängkanten under administreringen av dinutuximab för att hantera livshotande allergiska reaktioner. Det rekommenderas att behandlingen av sådana reaktioner innefattar hydrokortison administrerat genom intravenös bolus och adrenalin administrerat genom intravenös bolus med 3-5 minuters intervall efter behov, baserat på det kliniska svaret.

Beroende på den allergiska reaktionens svårighetsgrad bör infusionshastigheten sänkas eller behandlingen

avbrytas.

Kapillärläckagesyndrom

Det är större risk för kapillärläckagesyndrom när dinutuximab ges tillsammans med IL-2. Det rekommenderas att man administrerar oralt metolazon eller intravenös furosemid med 6-12 timmars intervall efter behov. Extra syrgas, andningsstöd och albuminsubstitution bör användas efter behov, baserat på det kliniska svaret.

Karakteristiska symtom och tecken omfattar hypotoni, generaliserat ödem, ascites, dyspné, lungödem och akut njursvikt associerad med hypoalbuminemi och hemokoncentration.

Smärta

Svår smärta (grad 3 eller 4) uppträder i högst frekvens under den första 4-dagarskuren med dinutuximab och avtar ofta med tiden under de efterföljande kurena.

Vid svår smärta bör infusionshastigheten för Unituxin sänkas till 0,875 mg/m²/h. Unituxin ska sättas ut om smärtan inte är adekvat kontrollerad trots att man har sänkt infusionshastigheten och satt in maximala understödjande åtgärder.

Paracetamol bör ges oralt 20 minuter före starten av varje dinutuximab-infusion och upprepas efter behov med 4-6 timmars intervall. Regelbunden dosering med 4-6 timmars intervall rekommenderas när IL-2 administreras samtidigt. Om smärtan är ihållande bör ibuprofen ges oralt var 6:e timme, mellan doserna av paracetamol. Ibuprofen bör inte administreras om det finns tecken på trombocytopeni, blödning eller njurdysfunktion.

Det rekommenderas att man administrerar en opioid, t.ex. morfinulfat, genom intravenös infusion före varje dinutuximab-infusion och att denna intravenösa infusion får fortsätta under behandlingen och i 2 timmar efter att den avslutats. Det rekommenderas att man administrerar ytterligare intravenösa bolusdoser av en opioid efter behov för behandling av smärta upp till en gång varannan timme under dinutuximab-infusionen. Om morfin inte tolereras, kan fentanyl eller hydromorfon användas.

Lidokain kan ges som en intravenös infusion (2 mg/kg i 50 ml 0,9 % natriumklorid) under 30 minuter före starten av varje dinutuximab-infusion och fortsätts som intravenös infusion med 1 mg/kg/h i upp till 2 timmar efter avslutad behandling. Lidokain-infusionen ska avbrytas om patienten utvecklar yrsel, periorala domningar eller tinnitus.

Gabapentin kan administreras när man påbörjar premedicineringen med morfin, i en oral dos på 10 mg/kg/dag. Dosen kan därefter ökas (upp till maximalt 60 mg/kg/dag eller 3 600 mg/dag) efter behov för smärtlindring.

Hypotoni

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (10 ml/kg) bör ges intravenöst under en timme omedelbart före dinutuximab-infusionen. Om hypotoni inträffar, kan man ge natriumkloridlösning på nytt eller administrera intravenöst albumin eller erytrocytkoncentrat när detta är kliniskt indicerat. Det rekommenderas att man även ger vasopressorterapi, när detta krävs för att återställa ett adekvat perfusionstryck.

Neurologiska ögonrubbningar

Ögonrubbningar kan inträffa, särskilt vid upprepade kurer. Dessa förändringar avtar vanligen med tiden. Patienterna bör genomgå en ögonundersökning innan behandlingen påbörjas och monitoreras med tanke på synförändringar.

Leverdysfunktion

Regelbunden monitorering av leverfunktionen rekommenderas under dinutuximab-immunterapi.

Systemiska infektioner

Patienterna har normalt sett en central venkateter in situ och som en konsekvens av en tidigare ASCT har de sannolikt nedsatt immunförsvar under behandlingen och riskerar därför att utveckla systemisk infektion. Patienterna får inte ha några tecken på systemisk infektion, och varje identifierad infektion måste vara under kontroll innan behandlingen påbörjas.

Onormala laboratorieprover

Onormala elektrolytnivåer har rapporterats hos patienter som fått Unituxin. Elektrolytnivåerna bör kontrolleras dagligen under behandling med Unituxin.

Atopiskt hemolytiskt uremisyndrom

Hemolytiskt uremisyndrom vid frånvaro av dokumenterad infektion och som lett till njursvikt, onormala elektrolytnivåer, anemi och hypertoni har rapporterats.

Stödåtgärder bör insättas inklusive kontroll av hydreringsstatus, onormala elektrolytnivåer, hypertoni och anemi.

Natriumintag

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos. Det innebär att det är i princip ”natriumfritt”.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning