

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 3,5 mg dinutuksimaba.

Ena viala vsebuje 17,5 mg dinutuksimaba v 5 ml.

Dinutuksimab je himerno humano/mišje monoklonsko protitelo, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala po 5 ml vsebuje 17,2 mg natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Prozorna, brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Unituxin je indicirano za zdravljenje nevroblastoma z visokim tveganjem pri bolnikih, starih od 12 mesecev do 17 let, ki so že prejeli indukcijsko kemoterapijo in dosegli vsaj delni odgovor, po katerem so prejeli še mieloablacijsko terapijo in avtologno presaditev matičnih celic (ASCT- autologous stem cell transplantation). Daje se v kombinaciji z granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajočim faktorjem (GM-CSF), interleukinom-2 (IL-2) in izotretinoinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Unituxin je namenjeno samo uporabi v bolnici in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z onkološkimi terapijami. Zdravilo mora aplicirati zdravnik, ki je pripravljen za ukrepanje v primeru hudih alergijskih reakcij, vključno z anafilaksijo, v okolju, kjer je na voljo vse potrebno za reanimacijo.

Odmerjanje

Zdravilo Unituxin se daje z intravensko infuzijo v petih ciklih zdravljenja z dnevnim odmerkom 17,5 mg/m². Daje se od 4. do 7. dne med cikli 1,3 in 5 (vsak cikel traja približno 24 dni) in od 8. do 11. dne med cikloma 2 in 4 (vsak cikel traja približno 28 dni).

Režim odmerjanja obsega dinutuksimab, GM-CSF, IL-2 in izotretinoin, ki se dajejo v šestih zaporednih ciklih. Celotni režim odmerjanja je naveden v Preglednici 1 in Preglednici 2.

Preglednica 1: Cikli 1, 3, in 5; režim odmerjanja za zdravilo Unituxin, GM-CSF in izotretinoin

Dan	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								
izotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/dan, aplicirano s subkutano injekcijo (zelo priporočljivo) ali intravensko infuzijo v 2 2 urah.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, aplicirano z intravensko infuzijo v 10—20 urah.

³ izotretinoin: za telesno maso večjo od 12 kg: 80 mg/m², ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 160 mg/m²/dan; za telesno maso do 12 kg: 2,67 mg/kg, ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 5,33 mg/kg/dan (odmerek zaokrožite na 10 mg).

Preglednica 2: Cikla 2 in 4; časovni režim odmerjanja za zdravilo Unituxin in IL-2; Cikli 2, 4, in 6; režim odmerjanja za izotretinoin

Dan	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		
izotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 M i.e./m²/dan, aplicirano prek neprekinjene intravenske infuzije v 96 urah od 1. do 4. dne in 4,5 M i.e./m²/dan od 8. do 11. dne.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, aplicirano prek intravenske infuzije v 10—20 urah.

³ izotretinoin: za telesno maso večjo kot 12 kg: 80 mg/m², ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 160 mg/m²/dan; za telesno maso do 12 kg: 2,67 mg/kg, ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 5,33 mg/kg/dan (odmerek zaokrožite na 10 mg).

Predn začnete posamezni terapevtski cikel, upoštevajte Preglednico 3 za seznam kriterijev, ki jih je treba oceniti.

Preglednica 3: Klinični kriteriji, ki jih je treba oceniti pred začetkom posameznega cikla zdravljenja z zdravilom Unituxin

Toksični učinek na osrednji živčni sistem
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler toksični učinek na osrednji živčni sistem ni stopnje 1 ali odpravljen in/ali so epileptični napadi pod kontrolo.
Motnje v delovanju jeter
Odložite začetek prvega cikla zdravljenja, dokler alanin-aminotransferaza (ALT) ni < 5 x višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN- upper limit of normal). Odložite začetek ciklov zdravljenja od 2 do 6, dokler ALT ni < 10 x ULN.
Trombocitopenija
- Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler število trombocitov ni najmanj 20.000/µl. - Če ima bolnik metastaze na osrednjem živčnem sistemu, odložite začetek cikla zdravljenja in dajte transfuzijo trombocitov, da se število trombocitov ohrani na najmanj 50.000/µl.
Dihalne motnje
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler dispneja med mirovanjem ni odpravljena in/ali je periferna nasičenost s kisikom v sobnem zraku najmanj 94 %.
Motnje v delovanju ledvic
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler kreatininski očistek ali hitrost glomerulne filtracije (GFR) ni najmanj 70 ml/min/1,73 m²
Sistemska infekcija ali sepsa
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler sistemska infekcija ali sepsa ni odpravljena.
Levkopenija
Odložite začetek prvega cikla zdravljenja, dokler absolutna vrednost fagocitov (APC- absolute phagocyte count) ni najmanj 1.000/µl.

Poleg zgoraj navedenih kriterijev je za presojanje bolnikovih kardiovaskularnih funkcij potrebno klinično mnenje.

Prilagajanje odmerka

V Preglednici 4 so navodila za prilagajanje odmerka zdravilnih učinkovin dinutuksimaba, GM-CSF in IL-2. Če bolnik izpolnjuje pogoje za prekinitev jemanja teh zdravil, se zdravljenje lahko nadaljuje z izotretinoinom, kot je klinično indicirano.

Preglednica 4: Navodila za prilagajanje odmerka za obvladovanje z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov med dajanjem dinutuksimaba v povezavi z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom.

Alergijske reakcije	
<i>Stopnja 1 ali 2</i>	
Nastop simptomov	• Znižajte hitrost infuzije na 0,875 mg/m²/h. • Nudite podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.4).
Po odpravi	• Ponovno vzpostavite prvotno hitrost infuzije. Če bolnik tega ne prenaša, znižajte hitrost na 0,875 mg/m²/h.
<i>Stopnja 3 ali 4</i>	
Nastop simptomov	• Takoj prekinite z dinutuksimabom in intravenskim dajanjem GM-CSF ali IL-2. • Nudite podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.4).
Po odpravi	• Če znaki in simptomi hitro izginejo po zgornjih ukrepih, se lahko ponovno daje infuzija dinutuksimaba s hitrostjo 0,875 mg/m²/h. • Do naslednjega dne ne aplicirajte ponovno GM-CSF ali IL-2. • Za cikle zdravljenja z GM-CSF, aplicirajte 50 % odmerka GM-CSF, začnši z naslednjim dnem. Če ga bolnik prenaša, lahko aplicirate celotni odmerek GM-CSF po dokončanem odmerku dinutuksimaba za tisti cikel zdravljenja. • Za cikle zdravljenja z IL-2, aplicirajte 50 % odmerka IL-2, začnši z naslednjim dnem in nadaljujte za ostali del cikla. • Če se simptomi ponovno pojavijo z dodajanjem GM-CSF ali IL-2, prekinite GM-CSF ali IL-2 in dinutuksimab. • Če simptomi izzvenijo naslednji dan, ponovno začnite z dajanjem dinutuksimaba s tolerirano hitrostjo brez GM-CSF ali IL-2.
Ponovni pojav	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2 za tisti dan. • Če simptomi izzvenijo tisti dan, naslednji dan ponovno začnite premedikacijo v intenzivni negi (glejte poglavje 4.4).
Poznejši cikel zdravljenja	• Obdržite tolerirano hitrost infuzije dinutuksimaba za vse naslednje cikle zdravljenja z GM-CSF ali IL-2.
Anafilaksija	
<i>Stopnja 3 ali 4</i>	
	• Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Sindrom kapilarnih razpok	
<i>Stopnja 3 (resna)</i>	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in intravensko dajanje GM-CSF ali IL-2. • Nudite podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.4).
Po odpravi	• Ponovno začnite z infuzijo 0,875 mg/m²/h dinutuksimaba. • Ponovno začnite z aplikacijo 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2 naslednji dan do zadnjega odmerka dinutuksimaba za ta cikel.
Poznejši cikel zdravljenja	• Če je bolnik prenesel 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2, začnite s tem odmerkom in hitrostjo infuzije dinutuksimaba 0,875 mg/m²/h. Če ga prenaša, povišajte GM-CSF ali IL-2 do celotnega odmerka naslednji

	dan. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla z GM-CSF. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka IL-2, ga zamenjajte z GM-CSF za preostali del cikla z IL-2.
Stopnja 4 (življenje ogrožajoča)	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2 za ta cikel. • Nudite podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.4).
Poznejši cikel zdravljenja	• Če se je sindrom kapilarnih razpok pojavil v med ciklom z IL-2, zamenjajte z GM-CSF za preostali del cikla z IL-2. • Če se je sindrom kapilarnih razpok pojavil med ciklom z GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla z GM-CSF.
Hiponatremija	
<i>Stopnja 4 (življenje ogrožajoča) – < 120 mmol/l kljub primernemu upravljanju tekočin</i>	
	• Dokončno prekinite z dinutuksimabom in GM-CSF ali IL-2.
Hipotenzija	
<i>Simptomatski in/ali sistolični krvni tlak pod 70 mmHg ali upadanje, ki je več kot 15 % pod standardno mejo</i>	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in intravensko dajanje GM-CSF ali IL-2. • Nudite podpirne ukrepe (glejte poglavje 4.4).
Po odpravi	• Ponovno začnite z dajanjem infuzije dinutuksimaba po 0,875 mg/m²/h. • Če krvni tlak ostane stabilen najmanj 2 uri, ponovno začnite z dajanjem GM-CSF ali IL-2. • Če krvni tlak ostane stabilen najmanj 2 uri po ponovnem dajanju GM-CSF ali IL-2, povečajte infuzijo dinutuksimaba do 1,75 mg/m²/h.
Ponovni pojav	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2. • Ponovno začnite z dajanjem dinutuksimaba po 0,875 mg/m²/h, ko je krvni tlak stabilen.
Po odpravi	• Ponovno začnite z dajanjem 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2 naslednji dan, če krvni tlak ostane stabilen. • Začnite z dajanjem 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2, če se daje skupaj z dinutuksimabom. Če ga bolnik prenaša, povišajte do celotnega odmerka za preostali del cikla. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka IL-2, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla.
Poznejši cikel zdravljenja	• Začnite z dajanjem 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2. Če ga bolnik prenaša, povišajte do celotnega odmerka naslednji dan. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla z GM-CSF. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka IL-2, ga zamenjajte z GM-CSF za preostali del cikla z IL-2.
Nevrološke očesne bolezni	
<i>Razširjene zenice s počasnim svetlobnim refleksom</i>	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Po odpravi	• Aplikirajte 0,875 mg/m²/h dinutuksimaba in ponovno začnite z dajanjem GM-CSF ali IL-2.
Ponovni pojav	• Prekinite dinutuksimab, GM-CSF in IL-2 za preostali del cikla.
Poznejši cikel zdravljenja	• Če nenormalnosti ostajajo stabilne ali se izboljšajo pred naslednjim ciklom, aplicirajte 0,875 mg/m²/h dinutuksimaba in celotni odmerek GM-CSF ali IL-2. • Če ga bolnik prenaša in če se simptomi ne poslabšajo, dajte 1,75 mg/m²/h dinutuksimaba za naslednji cikel.

	Če se simptomi ponovno pojavijo, prekinite dinutuximab, GM-CSF in IL-2 za preostali cikel.
Serumska bolezen	
<i>Stopnja 4 (življenje ogrožajoča)</i>	
	Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Sistemska infekcija ali sepsa	
<i>Stopnja 3 ali 4</i>	
Nastop simptomov	Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2 za preostali del cikla.
Po odpravi	Nadaljujte z naslednjimi predvidenimi cikli dinutuksimaba in GM-CSF ali IL-2.
Bolečine	
<i>Stopnja 4</i>	
	Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Periferna nevropatija	
<i>Stopnja 2 periferna motorična nevropatija</i>	
	Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
<i>Stopnja 3 (senzorične spremembe za več kot 2 tedna, objektivna motorična oslabelost) ali stopnja 4</i>	
	Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Atipični hemolitično uremični sindrom	
	Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Unituxin pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, še nista dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Unituxin se ne sme dajati kot intravensko hitro infuzijo ali bolus. Treba ga je dajati kot intravensko infuzijo po 10 ur. Začetna hitrost infundiranja je 0,875 mg/m²/h in jo je treba obdržati 30 minut, nato je treba povečati hitrost na 1,75 mg/m²/h in nadaljevati pri tej hitrosti preostali del cikla zdravljenja, če ga bolnik prenaša. Trajanje infuzije se lahko podaljša do 20 ur za zmanjšanje reakcij med infundiranjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8), ki se ne odzovejo primerno na ostale podporne ukrepe. Infuzijo je treba prekiniti po 20 urah, tudi če znotraj tega časovnega obdobja ni mogoče dati celotnega odmerka.

Pred začetkom posamezne infuzije je treba vedno upoštevati premedikacijo (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede priprave raztopine zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost (stopnja 4) na zdravilno učinkovino ali katero koli od pomožnih snovi, navedenih v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije

Premedikacijo z antihistaminiki (npr. hidrokiszin ali difenhidramin) je treba izvajati v obliki intravenske injekcije približno 20 minut pred začetkom vsake infuzije dinutuksimaba. Priporoča se, da se dajanje antihistaminika ponovi vsakih 4–6 ur, kot je zahtevano med infuzijo zdravila Unituxin.

Bolnike je treba 4 ure po zaključku infuzije zdravila Unituxin spremljati za znake in simptome infuzijskih reakcij.

Med dajanjem dinutuksimaba morata biti epinefrin (adrenalin) in hidrokortizon za intravensko dajanje takoj na razpolago ob bolniški postelji za obvladovanje življenjsko nevarnih alergijskih reakcij. Priporoča se, da

zdravljenje tovrstnih reakcij vključuje hidrokortizon, apliciran v obliki intravenskega bolusa, in epinefrin, apliciran v obliki intravenskega bolusa, vsakih 3–5 minut, kot je treba glede na klinični odgovor.

Glede na resnost alergijske reakcije je potrebno zmanjšati hitrost infuzije oziroma prekiniti zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Sindrom kapilarnih razpok

Sindrom kapilarnih razpok se pojavi bolj pogosto, ko se dinutuksimab daje skupaj z IL-2. Priporoča se peroralno dajanje metolazona ali intravenskega furosemda vsakih 6–12 ur, če je potrebno. Po potrebi in glede na klinični odgovor je treba uporabljati dodatni kisik, umetno predihavanje in terapijo z nadomeščanjem albumina.

Značilni simptomi in znaki vključujejo hipotenzijo, splošen edem, ascites, dispnejo, pljučni edem in akutno odpoved ledvic v povezavi s hipoalbuminemijo in hemokonzentracijo.

Bolečine

Hude bolečine (stopnja 3 ali 4) se najpogosteje pojavijo v prvih štirih dneh cikla z dinutuksimabom in se običajno ublažijo med naslednjimi cikli.

V primeru hudih bolečin je treba zmanjšati hitrost infundiranja zdravila Unituxin na 0,875 mg/m²/ura. Zdravilo Unituxin je treba ukiniti, če bolečine ni mogoče primerno nadzorovati kljub zmanjšanju hitrosti infuzije in vzpostavitvi vseh podpornih ukrepov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

20 minut pred začetkom posamezne infuzije dinutuksimaba je treba dati peroralno paracetamol in to po potrebi ponoviti vsakih 4–6 ur. Reden odmerek vsakih 4–6 ur je priporočen v primeru sočasnega dajanja IL-2. Če bolečine ne popustijo, je treba dati peroralno ibuprofen vsakih 6 ur med odmerki paracetamola. Ibuprofena se ne sme dajati v primeru trombocitopenije, krvavenja ali motenj v delovanju ledvic.

Priporoča se dajanje opioidov kot je morfinijev sulfat v obliki intravenske infuzije pred vsako infuzijo dinutuksimaba in nadaljevanje dajanja intravenske infuzije med terapijo ter do dve uri po zaključku terapije. Med infuzijo dinutuksimaba se priporoča dodatni intravenski bolus opioida po potrebi za lajšanje bolečin, do enkrat vsake dve uri. Če bolnik ne prenaša morfina, se lahko uporabi fentanil ali hidromorfon.

Lidokain se lahko daje v obliki intravenske infuzije (2 mg/kg v 50 ml 0,9 % natrijevega klorida) 30 minut pred začetkom posamezne infuzije dinutuksimaba in se nadaljuje z dajanjem intravenske infuzije po 1 mg/kg/h do 2 uri po zaključku terapije. Infuzijo lidokaina je treba prekiniti, če bolnik kaže znake omotice, perioralne odrevenelosti ali tinitusa.

Gabapentin se lahko daje v obliki peroralnega odmerka 10 mg/kg/dan, ko se začne s premedikacijo z morfinom. Odmerek se nato po potrebi lahko poveča (do največ 60 mg/kg/dan ali 3600 mg/dan) za lajšanje bolečin.

Hipotenzija

Tik pred infuzijo dinutuksimaba je treba dati injekcijo (10 ml/kg) natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje za eno uro. Če pride do hipotenzije, se postopek lahko ponovi oz. se lahko da intravenski albumin ali pakirane eritrocite, kot je klinično indicirano. Priporoča se, da se daje tudi vazopresorska podpora, če je potrebno ponovno vzpostaviti primerni tlak.

Nevrološke očesne bolezni

Očesne bolezni se pojavijo zlasti pri ponovnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Spremembe običajno izzvenijo s časom. Bolniki morajo na oftalmološki pregled preden začnejo s terapijo in jih je treba spremljati glede sprememb vida.

Motnje v delovanju jeter

Med imunoterapijo z dinutuksimabom se priporoča redno spremljanje delovanja jeter.

Sistemske okužbe

Bolniki imajo ponavadi centralni venski kateter in situ in zaradi avtologne presaditve matičnih celic je med terapijo oslabilen njihov imunski sistem, zato je tveganje za sistemske okužbe večje. Bolniki ne smejo kazati simptomov sistemskih okužb in katera koli ugotovljena okužba pred začetkom terapije pa mora biti nadzorovana.

Nenormalni rezultati laboratorijskih testov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Unituxin, so se pojavile nenormalne vrednosti elektrolitov (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Unituxin je treba dnevno preverjati elektrolite.

Atipični hemolitično uremični sindrom

Obstajajo primeri, ko je zaradi nedokumentirane okužbe prišlo do hemolitično uremičnega sindroma, katerega posledice so ledvična insuficienca, nenormalne vrednosti elektrolitov, anemija in hipertenzija. Treba je izvajati podpirne ukrepe in spremljati hidracijo, nenormalne vrednosti elektrolitov, hipertenzijo in anemijo.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek. To pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Tveganja za medsebojno delovanje v primeru sočasne uporabe drugih zdravil ni mogoče izključiti.

Kortikosteroidi

Uporaba zdravil s sistemskimi kortikosteroidi ni priporočljiva zaradi možne interference z imunsko aktivacijo, ki je potrebna za terapevtski učinek dinutuksimaba.

Intravenski imunoglobulin

Uporaba intravenskega imunoglobulina po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT) ni priporočljiva. Če so potrebni, je treba uporabo omejiti na prvih 100 dni po ASCT, ker imunoglobulin lahko vpliva na celično citotoksičnost dinutuksimaba. Imunoglobulina se ne sme dajati dva tedna pred in en teden po zaključku posameznega cikla z zdravilom Unituxin.

Farmakokinetične interakcije

Študij interakcij niso izvedli.

Farmakodinamične interakcije

Hude alergijske reakcije so bolj pogoste v primeru sočasnega dajanja dinutuksimaba in IL-2. Zato je potrebna previdnost ob uporabi kombinacije obeh zdravil (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi dinutuksimaba pri nosečnicah ni.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Priporočeno je, da ženske v rodni dobi po prenehanju zdravljenja z zdravilom Unituxin 6 mesecev uporabljajo kontracepcijo.

Dojenje

Humana protitelesa IgG se izločajo v materino mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju dinutuksimaba v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Unituxin je treba prenehati z dojenjem. Priporočeno je, da

med prenehanjem zdravljenja in dojenjem mine vsaj 6 mesecev.

Plodnost

Učinki dinutuksimaba na plodnost pri ljudeh niso znani. Študij o plodnosti pri živalih niso izvedli, vendar pa pri miših ženskega in moškega spola niso bili opaženi neželeni učinki na reproduktivne organe (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Unituxin ima močan vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki o katerih so poročali v štirih kliničnih študijah (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, in DIV-NB-201) z dinutuksimabom pri bolnikih (N=984) z nevroblastomom z visokim tveganjem, so povzeti v Preglednici 5. Neželeni učinki so tiste neželene reakcije, ki so se pojavile bolj pogosto v skupini bolnikov, zdravljenih z dinutuksimabom, GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom, v primerjavi s kontrolno skupino, ki je bila zdravljena z izotretinoinom med randomizirano, kontrolirano osrednjo študijo ANBL0032, in ki so vzročno povezani z zdravljenjem z dinutuksimabom. Prvotno uporabljeni izrazi so bili zamenjani s priporočenimi izrazi v skladu z medicinskim slovarjem za regulatorne aktivnosti [MedDRA]).

Preglednica 5 prikazuje povzetek neželenih učinkov med zdravljenjem z dinutuksimabom v kombinaciji z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom. V kolikor se to zdravilo uporablja v kombinaciji z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom, je težko ugotoviti vzročno povezavo posameznih neželenih učinkov z določenim zdravilom.

Najbolj pogosti neželeni učinki (več kot 30 % bolnikov) o katerih so poročali v študijah nevroblastoma so hipotenzija (67 %), bolečine (66 %), preobčutljivost (56 %), pireksija (53 %), urtikarija (49 %), sindrom kapilarnih razpok (45 %), anemija (45 %), hipokalemija (41 %), zmanjšanje števila trombocitov (40 %), hiponatremija (37 %), povišanje alanin-aminotransferaze (35 %), zmanjšanje števila limfocitov (34 %) in zmanjšanje števila nevtrofilov (31 %). Navedeni so bili tudi dodatni neželeni učinki v obliki alergijskih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (18 %) in bronhospazmom (4 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z dinutuksimabom v kombinaciji z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom, so povzeti v Preglednici 5. Ti neželeni učinki so predstavljeni v skladu z organskimi sistemi in pogostnostjo po MedDRA. Kategorije pogostnosti so navedene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po podajoči resnosti.

Preglednica 5: Neželeni učinki, ki so se pojavili med študijami pri bolnikih z nevroblastomom z visokim tveganjem, zdravljenih z dinutuksimabom v kombinaciji z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcije in parazitske bolezni		okužba, povezana z medicinskimi pripomočki, večja občutljivost za okužbe, bakteriemija, enterokolitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	febrilna nevtropenija	atipični hemolitično uremični sindrom
Bolezni imunskega	anafilaktične reakcije,	sindrom sproščanja	serumska bolezen

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
sistema	preobčutljivost	citokinov	
Bolezni endokrinega sistema			hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	hipokalemija, hiponatremija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hipoalbuminemija, hiperglicemija, zmanjšan apetit	hipomagneziemija, acidoza, hipoglikemija	
Bolezni živčevja		nevralgija, periferna nevropatija, glavobol	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Očesne bolezni		zamegljen vid, fotofobija, midriaza	neenaki zenici
Srčne bolezni	tahikardija (sinusna, atrijska, ventrikularna)		atrijska fibrilacija, ventrikularna aritmija
Žilne bolezni	sindrom kapilarnih razpok, hipotenzija, hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	hipoksija, kašelj, dispneja	bronhospazem, pljučni edem	stridor, edem grla
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, navzea	zaprtost, krvavitve iz spodnjih prebavil	
Bolezni kože in podkožja	uritikarija, pruritus	makulopapulozni izpuščaj	
Bolezni sečil		zastoj urina, proteinurija, hematurija	odpoved ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pirekcija, bolečine, zatekanje obraza	periferni edem, mrazenje, utrujenost, razdražljivost, reakcije na mestu injiciranja	
Preiskave	zmanjšanje števila trombocitov, zmanjšanje števila limfocitov, zmanjšanje števila belih krvničk, zmanjšanje števila nevtrofilcev, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje alanin-aminotransferaze	zvišanje gama-glutamil-transferaze, zvišanje kreatinina v krvi, zvišanje telesne mase	pozitivna hemokultura

¹ Vključuje priporočene izraze bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, artralgijske bolečine v križu, bolečine v mehurju, bolečine v kosteh, bolečine v prsih, bolečine na obrazu, bolečine v dlesnih, mišično-kostne bolečine v prsnem košu, mialgija, bolečine v vratu, nevralgija, orofaringealne bolečine, bolečine, bolečine v okončinah in proktalgija.

Opis nekaterih neželenih učinkov

Za nasvete glede znižanja odmerka ali prekinitve zdravljenja s tem zdravilom glejte poglavje 4.2. Glede ukrepov v primeru določenih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Alergijske reakcije

Resne infuzijske reakcije, za katere je potrebno nujno ukrepanje, vključno s podporno terapijo za krvni tlak, terapijo z bronhodilatatorjem, kortikosteroidi, zmanjšanjem hitrosti infundiranja ali dokončno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Unituxin, so obsegale edem obraza in zgornjih dihal, dispnejo, bronhospazem, stridor, urtikarijo in hipotenzijo. Infuzijske reakcije so se običajno pojavile med infundiranjem zdravila Unituxin ali 24 ur po infuziji zdravila. Resne anafilaktične/alergijske reakcije so se pojavile pri 14 % bolnikov. Zaradi prekrivajočih se znakov in simptomov v določenih primerih ni bilo mogoče razlikovati med infuzijskimi reakcijami in preobčutljivostjo oz. alergijskimi reakcijami.

Sindrom kapilarnih razpok

Sindrom kapilarnih razpok je zelo pogost neželen učinek (45 % bolnikov), ki se je pojavil pogosteje, ko se je zdravilo Unituxin apliciralo skupaj z IL-2. Resen sindrom (> kot stopnja 3) se je pojavil pri 14 % bolnikov.

Bolečine

Bolečine so se tipično pojavile med infuzijo zdravila Unituxin, običajno kot bolečine v trebuhu, splošne bolečine, bolečine v okončinah, bolečine v križu, nevralgija, mišično-kostne bolečine v prsnem košu in artralgija. 41 % bolnikov je občutilo močne bolečine. Analgetike, vključno z intravenskimi opioidi, je potrebno dajati pred vsakim odmerkom zdravila Unituxin in se mora z njimi nadaljevati do dve uri po zaključku dajanja zdravila Unituxin. Do periferne senzorne nevropatije je prišlo pri 3 % bolnikov, do periferne motorične nevropatije pa pri 2 % bolnikov, medtem ko je do resne periferne nevropatije prišlo pri manj kot 1 % bolnikov.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih testov

Nenormalne vrednosti elektrolitov so se pojavile pri najmanj 25 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Unituxin, vključno s hiponatremijo in hipokalemijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja dinutuksimaba. V kliničnih preskušanjih so bili aplicirani odmerki dinutuksimaba do 120 mg/m² (60 mg/m²/dan), s profilom neželenih učinkov, podobnem tistemu, ki je opisan v poglavju 4.8. V primeru prevelikega odmerjanja je treba pri bolnikih natančno spremljati znake ali simptome neželenih učinkov in izvesti primerno simptomatično terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC16

Mehanizem delovanja

Dinutuksimab je himerno monoklonsko protitelo, sestavljeno iz mišje lahke in težke verige v variabilni domeni in humane težke verige IgG1 ter lahke verige kapa v konstantni domeni. Dinutuksimab reagira specifično z gangliozidom GD2, ki je močno izražen na površini celic nevroblastoma in minimalno izražen na površini normalnih humanih nevronov, perifernih bolečinskih vlaken in kožnih melanocitov.

Farmakodinamični učinki

Dokazano je bilo, da se dinutuksimab veže na celične linije neuroblastoma, za katere je znano, da izražajo GD2 in vitro. Poleg tega je bilo dokazano, da povzroča bodisi od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnost (ADCC- antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) bodisi od komplementa odvisno citotoksičnost in vitro. Natančneje, izkazalo se je, da dinutuksimab ob prisotnosti humanih efektorskih celic, vključno s perifernimi mononuklearnimi krvnimi celicami (PBMC- peripheral blood mononuclear cells) in granulociti iz zdravih človeških darovalcev, povzroča lizo številnih celičnih linij neuroblastoma, sorazmerno z odmerkom. Granulociti so se izkazali za bolj učinkovite kot PBMC pri z dinutuksimab povzročeni citotoksičnosti za celice neuroblastoma. Liza celic se je povečala z dodatkom GM-CSF. Poleg tega so študije in vivo dokazale, da dinutuksimab sam ali v kombinaciji z IL-2 lahko delno inhibira rast tumorja v miših. Zaradi povečanja ADCC v prisotnosti GM-CSF in IL-2 se v kliničnih študijah te citokine kombinira z dinutuksimabom.

Neklinične študije so dokazale, da nevrotoksičnost, ki jo povzroča dinutuksimab, verjetno nastane zaradi sprožitve mehanske alodinije, ki se lahko posreduje prek reaktivnosti dinutuksimab z antigenom GD2 na površini perifernih živčnih vlaken in/ali mielina.

Klinična učinkovitost in varnost

ANBL0032 je bila randomizirana, kontrolirana študija za ocenjevanje učinkov dinutuksimaba, apliciranega v kombinaciji z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom, v primerjavi z zdravljenjem samo z izotretinoinom pri bolnikih z neuroblastomom z visokim tveganjem. Neuroblastom z visokim tveganjem je temeljil na bolnikovi starosti (več kot 12 mesecev) in stopnji tumorja ob diagnozi in/ali prisotnosti bioloških faktorjev tveganja, kot npr. amplifikacija MYCN.

Bolniki so bili stari od 11 mesecev do 15 let in so prej dosegli vsaj delni odgovor na induksijsko kemoterapijo, kateri sta sledili ASCT in radioterapija. Po ASCT je bilo 226 bolnikov randomiziranih v razmerju 1:1 standardni terapevtski skupini (šest ciklov izotretinoina) oz. skupini imunoterapije z dinutuksimabom (pet ciklov dinutuksimaba v kombinaciji izmenično z GM-CSF ali IL-2; kombinirano hkrati z izotretinoinom za šest ciklov). Dinutuksimab se je dajal v odmerku 17,5 mg/m²/dan štiri zaporedne dni (od 4. do 7. dne) v ciklih od 1 do 5. GM-CSF se je dajal v odmerku 250 µg/m²/dan med cikli 1, 3 in 5, dnevno za 14 dni. IL-2 se je dajal istočasno z dinutuksimabom kot stalna intravenska infuzija za štiri dni med 1. tednom ciklov 2 in 4 v odmerku 3.0 M i.e./m²/dan, med 2. tednom ciklov 2 in 4 pa v odmerku 4,5 M i.e./m²/dan. V zadnjih dveh tednih vsakega od šestih ciklov so bolniki tako v kontrolni skupini kot v skupini imunoterapije z dinutuksimabom peroralno prejemali izotretinoin v odmerku 160 mg/m²/dan (odmerek po 80 mg/m² dvakrat na dan).

Primarni cilj študije je bilo s strani raziskovalca ocenjeno preživetje brez bolezenskih dogodkov (EFS), opredeljeno kot čas randomizacije do prvega pojava relapsa, progresivne bolezni, sekundarnega malignoma ali smrti. Glavna analiza bolnikov z namenom zdravljenja (ITT-intent-to-treat) je pokazala izboljšanje EFS z imunoterapijo z dinutuksimabom skupaj z izotretinoinom v primerjavi s terapijo samo z izotretinoinom. Dvoletna ocena EFS je bila 66 % pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo z dinutuksimabom skupaj z izotretinoinom, v primerjavi z 48 % pri bolnikih, zdravljenih samo z izotretinoinom (log-rank test $p = 0,033$), čeprav razlika glede na v naprej določen načrt za vmesne analize ni bila statistično značilna. Poleg tega je bilo splošno preživetje (OS - overall survival), kot sekundarni cilj študije, ocenjeno s troletnim sledenjem po analizi EFS, značilno boljše med ITT bolniki, ki so bili randomizirani v skupino imunoterapije z dinutuksimabom skupaj z izotretinoinom, v primerjavi s terapijo samo z izotretinoinom. Troletna ocena splošnega preživetja je bila 80 % pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo z dinutuksimabom skupaj z izotretinoinom, v primerjavi s 67 % pri bolnikih, zdravljenih samo z izotretinoinom (log-rank test $p = 0,0165$). Dolgoročno splošno preživetje je bilo ocenjeno s petletnim sledenjem po EFS analizi in je dokazalo večje možnosti preživetja pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo z dinutuksimabom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo z izotretinoinom. Petletne ocene splošnega preživetja so bile 74 % za imunoterapijo z dinutuksimabom v primerjavi z 57 % za terapijo izključno z izotretinoinom (log-rank test $p = 0,030$).

Analiza podskupin glede na odgovor EFS in OS je pokazala, da imunoterapija z dinutuksimabom naj ne bi koristila bolnikom z minimalno rezidualno boleznijo, hiperploidijo DNA in bolnikom, ki so prejeli očiščeni kostni mozeg.

Imunogenost

Kot za vse terapevtske proteine obstaja možnost imunogenosti. Podatki 409 bolnikov, ki so sodelovali v številnih študijah o nevroblastomu in pri katerih so razpolagali z vzorci za določitev humanih antihimernih protiteles (HACA- human anti-chimeric antibodies), so pokazali, da jih je 71 (17 %) razvilo vezna protitelesa, 15 (4 %) pa odziv nevtraliziranja protiteles. Koncentracije dinutuksimaba v plazmi, še posebej tik pred naslednjim odmerkom, so bili nižji pri bolnikih s HACA. Med razvojem teh protiteles in alergijskimi reakcijami ni bilo nobene očitne povezave.

Incidenca formiranja protiteles je v veliki meri odvisna od občutljivosti in specifičnosti poskusa, zato je lahko primerjava med incidenco protiteles na dinutuksimab in incidenco protiteles na druga zdravila zavajajoča.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Unituxin za eno ali več podskupin pediatrične populacije z nevroblastomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Farmakokinetika dinutuksimaba je bila ocenjena v klinični študiji o zdravilu Unituxin v kombinaciji z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom. V tej študiji je 27 otrok z nevroblastomom z visokim tveganjem (starost $3,9 \pm 1,9$ let) prejelo do 5 ciklov zdravila Unituxin po $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ v obliki intravenske infuzije v času 10 do 20 ur, 4 zaporedne dni vsakih 28 dni. Povprečna ($\pm$ standardni odklon) koncentracija dinutuksimab v plazmi po četrti infuziji je bila $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$. Pri farmakokinetični populacijski analizi je bil geometrični povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 5.2 l.

Biotransformacija

Dinutuksimab je protein, katerega predvidena presnovna pot je razgraditev v majhne peptide in individualne aminokisline prek ubikvitarnih proteolitičnih encimov. Klasične študije o biotransformaciji niso bile izvedene.

Izločanje

Povprečno geometrično izločanje je bilo ocenjeno na 0,25 l/uro in se je povečalo s telesno velikostjo. Razpolovni čas je bil ocenjen na 10 (+6) dni.

Farmakokinetična populacijska analiza, ki zajema vse klinično dosegljive podatke, kaže da starost, rasa, spol, spremljajoča zdravila (IL-2, GM-CSF), prisotnost sindroma kapilarnih razpok in odpoved ledvic ali jeter, ne vplivajo na razporeditev dinutuksimab. Vendar se zdi, da prisotnost HACA poveča izločanje dinutuksimaba za približno 60 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Dinutuksimab (oz. mišje monoklonsko protitelo 14.18) je bil apiciran mišim, kuncem, podganam in psom v posameznih odmerkih ali v ponavljajočih se odmerkih, ki presegajo klinično uporabljeni odmerek. Med pomembnimi odkritji so z zdravljenjem povezani neželeni učinki na jetrih podgan (ki se kažejo kot

centrilobularna kongestija, anormalna delitev celic, hepatocelularna nekroza in fibroza pericentrične vene/interlobularna fibroza), kar je lahko povezano z motnjami cirkulacije in spremembami, ki kažejo na povečano hematopoezo (visoko število retikulocitov in/ali trombocitov, povečana celularnost hematopoetskih celic v stegneničnem in sternalnem kostnem mozgu in/ali ekstramedularna hematopoeza v jetrih in vranici). Resnost teh sprememb je bila zmerna do zelo zmerna, do okrevanja oz. izboljševanja pa je prišlo po prekinitvi odmerjanja. Znaki CNS toksičnosti niso bili opaženi.

Farmakološka varnost

Dinutuksimab je bil apliciran opicam Cynomolgus, kar je povzročilo učinke na kardiovaskularnem sistemu v obliki zmerne povišanja krvnega tlaka (v eni od treh živali) in srčnega utripa (v dehu od treh živali). Neposredni učinki na parametre elektrokardiograma ali na dihalni sistem niso bili opaženi.

Drugo

Neklinične študije za oceno karcinogenega in genotoksičnega potenciala dinutuksimaba, ter vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile izvedene. Aplikacija dinutuksimaba podganam moškega in ženskega spola ni povzročila neželenih učinkov na reproduktivne organe pri izpostavljenosti, ki je bila najmanj 60-krat višja od klinične izpostavljenosti.

Neklinični podatki ne kažejo nobenih posebnih nevarnosti za ljudi na podlagi konvencionalnih študij, izvedenih do danes. Te študije podpirajo trenutni režim odmerjanja 17,5 mg/m²/dan, štiri zaporedne dni v petih mesečnih ciklih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
polisorbat 20 (E 432)
natrijev klorid
voda za injiciranje

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

18 mesecev

Razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur na sobni temperaturi (manj kot 25 °C).

Iz mikrobiološkega vidika je razredčeno raztopino treba uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/obnavljanja/redčenja ne preprečuje tveganja mikrobiološke kontaminacije.

Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, so čas shranjevanja pripravljene raztopine in pogoji odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prenašajte na hladnem (2–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo za zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim tesnilom »flip- off«.

Vsaka ovojtnina vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Točen volumen zdravila Unituxin koncentrat za raztopino za infundiranje, potreben za bolnikov odmerek (glejte poglavje 4.2), je treba injicirati v 100 mililitrsko vrečko natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje.

Odvzemite potrebni volumen dinutuksimaba in ga injicirajte v 100-mililitrsko vrečko natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije. Raztopino pomešajte z nežnim obratom.

Redčenje je treba izvesti v aseptičnih pogojih. Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Glede časa shranjevanja pripravljene raztopine glejte poglavje 6.3. Pripravljeno raztopino za infuzijo je treba uporabiti v roku 24 ur po pripravi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1022/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik. (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS): Za ocenitev rezultatov dolgoročne varnosti dinutuksimaba pri bolnikih z nevroblastomom z visokim	

Opis	Do datuma
tveganjem (vključno s centralnim in perifernim živčnim sistemom, prevladujočim nedelovanjem organov, dolgotrajnimi učinki na rast in endokrini razvoj, izgubo sluha, srčno toksičnostjo in podatki o preživetju), mora predlagatelj voditi in predložiti rezultate registra o varnosti. Protokol študije je treba predložiti v roku treh mesecev od odločbe EK. Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do	06/2029
PASS: Za lažjo določitev varnosti in imunogenosti zdravila Unituxin ter njegovega vpliva na izpostavljenost zdravilni učinkovini mora predlagatelj voditi in predložiti rezultate varnostne študije. Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do	12/2018

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
dinutuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml koncentrata vsebuje 3,5 mg dinutuksimaba.
Ena viala vsebuje 17,5 mg dinutuksimab v 5 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injiciranje

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
17,5 mg/5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prenašajte na hladnem.
Ne zamrzujte.
Vialo za zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1022/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Unituxin 3,5 mg/ml sterilni koncentrat
dinutuksimab
Za intravensko uporabo po razredčitvi.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

17,5 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje dinutuksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih

Občasno se zgodi, da mlada oseba, ki jemlje to zdravilo, sama prebere navodilo za uporabo, vendar pa ga običajno preberejo starši ali skrbnik. Navodilo za uporabo se kljub temu nanaša neposredno na bolnika.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Unituxin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Unituxin
3. Kako uporabljati zdravilo Unituxin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Unituxin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Unituxin in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Unituxin

Unituxin je zdravilo proti raku, ki vsebuje zdravilno učinkovino dinutuksimab. Ta sodi v skupino zdravil, imenovanih »monoklonska protitelesa«. Ta delujejo podobno kot protitelesa, ki jih telo naravno proizvaja in pomagajo imunskemu sistemu ciljati določene celice, kot so na primer rakaste celice, s tem, da se »prilepijo« nanje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Unituxin

Zdravilo Unituxin uporabljamo za zdravljenje »nevroblastoma z visokim tveganjem« pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 12 mesecev do 17 let.

Nevroblastom je vrsta raka, ki se razvija iz abnormalnih živčnih celic v telesu. Nekateri nevroblastomi sodijo v razred »visokega tveganja«, če se rak širi po raznih delih telesa in vsebuje določene vrste celic. Nevroblastomi z visokim tveganjem se po zdravljenju pogosto ponovno pojavijo.

Za preprečevanje ponovnega pojava raka se zdravilo Unituxin daje v zadnji stopnji zdravljenja za uničenje ostankov bolezni, ki so morda še vedno prisotni po tem, ko se je rak odzval na kemoterapijo, kirurški poseg in avtologno presaditev (lastnih) krvnih celic.

Kako deluje zdravilo Unituxin

Zdravilo Unituxin prepozna in se pritrdi na ciljno površino celice, imenovane »GD2«, ki se nahaja na površini nevroblastomskih celic. Ko se zdravilo Unituxin pritrdi na GD2 rakastih celic, začne imunski sistem bolnika napadati te celice in jih pobije.

Dokazano je, da zdravilo Unituxin zavira napredovanje oziroma ponoven pojav bolezni in povečuje preživetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Unituxin

Ne jemljite zdravila Unituxin,

- če ste alergični na dinutuksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se pred uporabo dinutuksimaba posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Unituxin se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli napad krčev (konvulzije)
- če imate težave z jetri
- če imate nizko število belih krvničk ali krvnih ploščic – to pokažejo preiskave krvi
- če imate težave z dihanjem, kot npr. kratko sapo v mirovanju
- če imate težave z ledvicami
- če imate okužbe.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred uporabo zdravila Unituxin posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Ko prvič uporabite zdravilo Unituxin in med zdravljenjem, se bodo lahko pojavili naslednji simptomi:

- **Alergijske reakcije, ki so lahko hude (anafilaktične reakcije) ali druge reakcije na infuzijo** – nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če se pojavi katera koli reakcija med infuzijo ali po njej. Tovrstne reakcije so zelo pogoste (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo: kožni izpuščaj, urtikarijo, otekline obraza ali grla, omotico, pospešen srčni utrip ali palpitacije, pomanjkanje sape ter težave z dihanjem, zvišano telesno temperaturo, slabost, zbadanje in bolečine v sklepih. Ko boste jemali zdravilo, boste natančno spremljani glede teh simptomov. Prejeli boste antihistaminsko zdravilo, ki pomaga pri preprečevanju alergijskih reakcij.
- **»Sindrom kapilarnih razpok«**, ki je posledica uhajanja krvnih elementov skozi stene kapilar – to lahko povzroča hitro otekanje rok, nog in drugih delov telesa, nenaden padec krvnega tlaka, omotičnost in težave z dihanjem.
- **Bolečine** – obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če čutite bolečine. Te so zelo pogoste med zdravljenjem (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Prejeli boste zdravila proti bolečinam (kot npr. paracetamol, ibuprofen, morfin) za preprečevanje in lajšanje bolečin. Glejte poglavje 4 za dodatne informacije o bolečinah, ki so posledica neželenih učinkov.
- **Nizek krvni tlak** – ta lahko povzroča omotico ali omedlevico.
- **Težave z očmi** – obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katere koli težave z očmi ali spremembe vida.
- **Krvne okužbe** – obvestite svojega zdravnika, če opazite zvišano telesno temperaturo, mrzlico, šibkost ali omotičnost.
- **Živčne težave** – lahko boste občutili odrevenelost, mravljinčenje ali sklenje v dlaneh, stopalih, nogah ali rokah, zmanjšano občutljivost ali oslabelost pri gibanju (periferna nevropatija).

Glejte poglavje 4 za popoln seznam znanih neželenih učinkov.

Preiskave in preverjanja

V obdobju uporabe tega zdravila bo vaš zdravnik izvajal preiskave krvi in morebitne preglede oči.

Druga zdravila in Unituxin

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora.

Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro še posebno, če ste pred kratkim jemali:

- zdravila, imenovana »kortikosteroidi« – ti lahko vplivajo na delovanje imunskega sistema, kar je pomembno za učinkovanje zdravila Unituxin.
- »intravenske imunoglobuline« – tovrstnega zdravila ne smete jemati dva tedna pred zdravljenjem z zdravilom Unituxin in najmanj en teden po zaključku zdravljenja.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred uporabo zdravila Unituxin posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

Nosečnost

- Če ste ali mislite, da ste noseči oz. načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.
- Če obstaja možnost, da zanosite, in ne uporabljate kontracepcije, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.
- Priporočeno je, da 6 mesecev po prenehanju zdravljenja s tem zdravilom uporabljate kontracepcijo.

Dojenje

- Če dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro, preden uporabite to zdravilo.
- Ker ni podatkov o prehajanju zdravila v materino mleko, med dojenjem zdravila Unituxin ne smete jemati. Priporočeno je, da med prenehanjem zdravljenja z zdravilom Unituxin in dojenjem mine vsaj 6 mesecev.

Vožnja in upravljanje strojev

Zdravilo Unituxin ima močan vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Unituxin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek. To pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Unituxin

Zdravilo Unituxin vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ko boste v bolnišnici, v obliki kapalne infuzije v žilo (intravenska infuzija).

Zdravilo Unituxin se uporablja s tremi drugimi zdravili, imenovanimi:

- izotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Ta zdravila boste jemali v šestih ciklih zdravljenja. Vsak cikel traja en mesec. V posameznih ciklih ne boste prejeli vseh zdravil.

Koliko zdravila uporabiti

Zdravilo Unituxin boste jemali v petih od šestih ciklov. Običajen odmerek je 17,5 mg/m². Vaš zdravnik bo izračunal primeren odmerek za vas na podlagi površine vašega telesa.

Med cikli (meseci) 1, 3 in 5

- Zdravilo Unituxin boste jemali v obliki kapalne infuzije v žilo – približno 10 ur na dan, štiri dni.
- GM-CSF boste prejeli ali kot podkožno injekcijo ali kot kapalno infuzijo v žilo vsak dan, 14 dni.
- Izotretinoin boste jemali skozi usta zadnjih 14 dni posameznega cikla.

Med cikli (meseci) 2 in 4

- Zdravilo Unituxin boste jemali v obliki kapalne infuzije v žilo – približno 10 ur na dan, štiri dni.
- IL-2 boste jemali v obliki kapalne infuzije v žilo štiri dni zaporedoma (kontinuirana infuzija) – prve štiri dni v prvem tednu in prve štiri dni v drugem tednu posameznega cikla.
- Izotretinoin boste jemali skozi usta zadnjih 14 dni posameznega cikla.

Med ciklom (mesecem) 6

- Jemali boste samo izotretinoin skozi usta.

Vaš zdravnik ali medicinska sestra vas bo kontroliral pred in po infuziji. Za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov bo vaš zdravnik lahko podaljšal dovoljeni čas infuzije zdravila Unituxin do 20 ur. Če imate katero koli nadaljnje vprašanje v zvezi z uporabo tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo, ki se uporablja skupaj z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom, neželene učinke, vendar pa se ti ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- katera koli alergijska ali druga reakcija na mestu injiciranja – simptomi lahko vključujejo kožni izpuščaj, urtikarijo, oteklino obraza ali grla, omotico, pospešen srčni utrip ali palpitacije, pomanjkanje sape ter težave z dihanjem, zvišano telesno temperaturo, slabost, zbadanje in bolečine v sklepih;
- hitro otekanje rok, nog in drugih delov telesa, nenaden padec krvnega tlaka, omotičnost in težave z dihanjem (sindrom kapilarnih razpok);
- katere koli bolečine: v želodcu, grlu, prsih, na obrazu, dlaneh, stopalih, nogah ali rokah (na primer odrevenelost, mravljinčenje ali sklenje), hrbtu, v vratu, sklepu, kosteh, mišicah, ustih, očesu, genitalijah.

Tovrstne reakcije so zelo pogoste (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, nemudoma obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi neželeni učinki, ki jih lahko povzroči to zdravilo, so naslednji:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kašelj
- srbenje
- izguba apetita
- driska, bruhanje
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroča občutek omotice ali omedlevanja
- nenormalne vrednosti krvnih testov, na primer nizke vrednosti krvnih ploščic, rdečih in belih krvničk, nizka raven albumina (to lahko povzroča otekanje, šibkost in utrujenost), nepravilno delovanje ledvic, nizka raven kalija, natrija, kalcija, fosfatov oziroma visoka raven glukoze.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- hujšanje, zvečanje telesne mase
- mraženje
- glavobol
- občutek utrujenosti, razdražljivosti
- zaprtje, kri v blatu
- poškodbe na živcih po telesu, ki lahko vplivajo na gibanje
- zamegljen vid, občutljivost na svetlobo, razširjene zenice
- nezmožnost uriniranja, kri oziroma proteini v urinu
- večje tveganje za okužbe povzročen s pripomočki za dajanje zdravila, okužbe krvi oziroma črevesja
- težave s kožo na mestu injiciranja, rdeč izpuščaj z majhnimi bulami
- nenormalne vrednosti krvnih testov, na primer nizke ravni magnezija, glukoze ter visoke ravni kislin oziroma kreatinina

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- neenakomerni zenici
- tekočina v pljučih ali okoli njih
- odpoved delovanja ledvic
- prekomerno delovanje ščitnice
- serumska bolezen – bolezen, podobna alergiji
- nepravilni srčni utrip
- zatekanje zadnjega dela možganov (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije) – simptomi lahko vključujejo visok krvni tlak, glavobol, epileptične napade, motnje vida in vedenja, dremavost oziroma utrujenost
- atipični hemolitično uremični sindrom (aHUS) – bolezen, ki prizadene krvni sistem in ledvice – simptomi lahko vključujejo trdovratne simptome podobne gripi, zmedenost, letargijo, izgubo apetita ali urin temne barve.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Unituxin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo za zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini, da jo zaščitite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani pri sobni temperaturi (manj kot 25 °C). Iz mikrobiološkega vidika je razredčeno raztopino treba uporabiti takoj.

Ne uporabljajte tega zdravila, če pred jemanjem opazite katere koli znake kvarjenja ali obarvanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Unituxin

- Zdravilna učinkovina je dinutuksimab. Ena viala vsebuje 17,5 mg dinutuksimaba v 5 ml. En ml koncentrata vsebuje 3,5 mg dinutuksimaba.
- Druge sestavine zdravila so histidin, polisorbit 20 (E 432), natrijev klorid in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 za dodatne informacije o natriju.

Videz zdravila Unituxin in vsebina pakiranja

Zdravilo Unituxin je prozorna, brezbarvna raztopina za infundiranje v prozorni stekleni viali. Ena ovojna vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

<----->

Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Unituxin je namenjeno samo uporabi v bolnici in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z onkološkimi terapijami. Zdravilo mora aplicirati zdravnik, ki je pripravljen za ukrepanje v primeru hudih alergijskih reakcij, vključno z anafilaksijo, v okolju, kjer je na voljo vse potrebno za reanimacijo.

Odmerjanje

Zdravilo Unituxin se daje z intravensko infuzijo v petih ciklih zdravljenja z dnevnim odmerkom 17,5 mg/m². Daje se od 4. do 7. dne med cikli 1,3 in 5 (vsak cikel traja približno 24 dni) in od 8. do 11. dne med cikloma 2 in 4 (vsak cikel traja približno 28 dni).

Režim odmerjanja obsega dinutuksimab, GM-CSF, IL-2 in izotretinoin, ki se dajejo v šestih zaporednih ciklih. Celotni režim odmerjanja je naveden v Preglednici 1 in Preglednici 2.

Preglednica 1: Cikli 1, 3, in 5; režim odmerjanja za zdravilo Unituxin, GM-CSF in izotretinoin

Dan	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								
izotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/dan, aplicirano s subkutano injekcijo (zelo priporočljivo) ali intravensko infuzijo v 2 2 urah.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, aplicirano z intravensko infuzijo v 10—20 urah.

³ izotretinoin: za telesno maso večjo od 12 kg: 80 mg/m², ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 160 mg/m²/dan; za telesno maso do 12 kg: 2,67 mg/kg, ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 5,33 mg/kg/dan (odmerek zaokrožite na 10 mg).

Preglednica 2: Cikla 2 in 4; časovni režim odmerjanja za zdravilo Unituxin in IL-2; Cikli 2, 4, in 6; režim odmerjanja za izotretinoin

Dan	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		
izotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 M i.e./m²/dan, aplicirano prek neprekinjene intravenske infuzije v 96 urah od 1. do 4. dne in 4,5 M i.e./m²/dan od 8. do 11. dne.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, aplicirano prek intravenske infuzije v 10—20 urah.

³ izotretinoin: za telesno maso večjo kot 12 kg: 80 mg/m², ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 160 mg/m²/dan; za telesno maso do 12 kg: 2,67 mg/kg, ki se daje peroralno dvakrat na dan v skupnem odmerku 5,33 mg/kg/dan (odmerek zaokrožite na 10 mg).

Predn začnete posamezni terapevtski cikel, upoštevajte Preglednico 3 za seznam kriterijev, ki jih je treba oceniti.

Preglednica 3: Klinični kriteriji, ki jih je treba oceniti pred začetkom posameznega cikla zdravljenja z zdravilom Unituxin

Toksični učinek na osrednji živčni sistem
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler toksični učinek na osrednji živčni sistem ni stopnje 1 ali odpravljen in/ali so epileptični napadi pod kontrolo.
Motnje v delovanju jeter
Odložite začetek prvega cikla zdravljenja, dokler alanin-aminotransferaza (ALT) ni < 5 x višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN – upper limit of normal). Odložite začetek ciklov zdravljenja od 2 do 6, dokler ALT ni < 10 x ULN.
Trombocitopenija
- Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler število trombocitov ni najmanj 20.000/µl. - Če ima bolnik metastaze na osrednjem živčnem sistemu, odložite začetek cikla zdravljenja in dajte transfuzijo trombocitov, da se število trombocitov ohrani na najmanj 50.000/µl.
Dihalne motnje
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler dispneja med mirovanjem ni odpravljena in/ali je periferna nasičenost s kisikom v sobnem zraku najmanj 94 %.
Motnje v delovanju ledvic
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler kreatininski očistek ali hitrost glomerulne filtracije (GFR) ni najmanj 70 ml/min/1,73 m²
Sistemska infekcija ali sepsa
Odložite začetek cikla zdravljenja, dokler sistemska infekcija ali sepsa ni odpravljena.
Levkopenija
Odložite začetek prvega cikla zdravljenja, dokler absolutna vrednost fagocitov (APC – absolute phagocyte count) ni najmanj 1.000/µl.

Poleg zgoraj navedenih kriterijev je za presojanje bolnikovih kardiovaskularnih funkcij potrebno klinično mnenje.

Prilagajanje odmerka

V Preglednici 4 so navodila za prilagajanje odmerka zdravilnih učinkovin dinutuksimaba, GM-CSF in IL-2. Če bolnik izpolnjuje pogoje za prekinitev jemanja teh zdravil, se zdravljenje lahko nadaljuje z izotretinoinom, kot je klinično indicirano.

Preglednica 4: Navodila za prilagajanje odmerka za obvladovanje z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov med dajanjem dinutuksimaba v povezavi z GM-CSF, IL-2 in izotretinoinom.

Alergijske reakcije	
<i>Stopnja 1 ali 2</i>	
Nastop simptomov	• Znižajte hitrost infuzije na 0,875 mg/m²/h. • Nudite podporne ukrepe.
Po odpravi	• Ponovno vzpostavite prvotno hitrost infuzije. Če bolnik tega ne prenaša, znižajte hitrost na 0,875 mg/m²/h.
<i>Stopnja 3 ali 4</i>	
Nastop simptomov	• Takoj prekinite z dinutuksimabom in intravenskim dajanjem GM-CSF ali IL-2. • Nudite podporne ukrepe.
Po odpravi	• Če znaki in simptomi hitro izginejo po zgornjih ukrepih, se lahko ponovno daje infuzija dinutuksimaba s hitrostjo 0,875 mg/m²/h. • Do naslednjega dne ne aplicirajte ponovno GM-CSF ali IL-2. • Za cikle zdravljenja z GM-CSF, aplicirajte 50 % odmerka GM-CSF, začnši z naslednjim dnem. Če ga bolnik prenaša, lahko aplicirate celotni odmerek GM-CSF po dokončanem odmerku dinutuksimaba za tisti cikel zdravljenja. • Za cikle zdravljenja z IL-2, aplicirajte 50 % odmerka IL-2, začnši z naslednjim dnem in nadaljujte za ostali del cikla. • Če se simptomi ponovno pojavijo z dodajanjem GM-CSF ali IL-2, prekinite GM-CSF ali IL-2 in dinutuksimab. • Če simptomi izzvenijo naslednji dan, ponovno začnite z dajanjem dinutuksimaba s tolerirano hitrostjo brez GM-CSF ali IL-2.
Ponovni pojav	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2 za tisti dan. • Če simptomi izzvenijo tisti dan, naslednji dan ponovno začnite premedikacijo v intenzivni negi.
Poznejši cikel zdravljenja	• Obdržite tolerirano hitrost infuzije dinutuksimaba za vse naslednje cikle zdravljenja z GM-CSF ali IL-2.
Anafilaksija	
<i>Stopnja 3 ali 4</i>	
	• Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Sindrom kapilarnih razpok	
<i>Stopnja 3 (resna)</i>	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in intravensko dajanje GM-CSF ali IL-2. • Nudite podporne ukrepe.
Po odpravi	• Ponovno začnite z infuzijo 0,875 mg/m²/h dinutuksimaba. • Ponovno začnite z aplikacijo 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2 naslednji dan do zadnjega odmerka dinutuksimaba za ta cikel.
Poznejši cikel zdravljenja	• Če je bolnik prenesel 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2, začnite s tem odmerkom in hitrostjo infuzije dinutuksimaba 0,875 mg/m²/h. Če ga prenaša, povišajte GM-CSF ali IL-2 do celotnega odmerka naslednji

	dan. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla z GM-CSF. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka IL-2, ga zamenjajte z GM-CSF za preostali del cikla z IL-2.
Stopnja 4 (življenje ogrožajoča)	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2 za ta cikel. • Nudite podpirne ukrepe.
Poznejši cikel zdravljenja	• Če se je sindrom kapilarnih razpok pojavil v med ciklom z IL-2, zamenjajte z GM-CSF za preostali del cikla z IL-2. • Če se je sindrom kapilarnih razpok pojavil med ciklom z GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla z GM-CSF.
Hiponatremija	
<i>Stopnja 4 (življenje ogrožajoča) – < 120 mmol/l kljub primernemu upravljanju tekočin</i>	
	• Dokončno prekinite z dinutuksimabom in GM-CSF ali IL-2.
Hipotenzija	
<i>Simptomatski in/ali sistolični krvni tlak pod 70 mmHg ali upadanje, ki je več kot 15 % pod standardno mejo</i>	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in intravensko dajanje GM-CSF ali IL-2. • Nudite podpirne ukrepe.
Po odpravi	• Ponovno začnite z dajanjem infuzije dinutuksimaba po 0,875 mg/m²/h. • Če krvni tlak ostane stabilen najmanj 2 uri, ponovno začnite z dajanjem GM-CSF ali IL-2. • Če krvni tlak ostane stabilen najmanj 2 uri po ponovnem dajanju GM-CSF ali IL-2, povečajte infuzijo dinutuksimaba do 1,75 mg/m²/h.
Ponovni pojav	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2. • Ponovno začnite z dajanjem dinutuksimaba po 0,875 mg/m²/h, ko je krvni tlak stabilen.
Po odpravi	• Ponovno začnite z dajanjem 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2 naslednji dan, če krvni tlak ostane stabilen. • Začnite z dajanjem 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2, če se daje skupaj z dinutuksimabom. Če ga bolnik prenaša, povišajte do celotnega odmerka za preostali del cikla. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka IL-2, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla.
Poznejši cikel zdravljenja	• Začnite z dajanjem 50 % odmerka GM-CSF ali IL-2. Če ga bolnik prenaša, povišajte do celotnega odmerka naslednji dan. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka GM-CSF, dajte samo dinutuksimab za preostali del cikla z GM-CSF. • Če bolnik ne prenaša 50 % odmerka IL-2, ga zamenjajte z GM-CSF za preostali del cikla z IL-2.
Nevrološke očesne bolezni	
<i>Razširjene zenice s počasnim svetlobnim refleksom</i>	
Nastop simptomov	• Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Po odpravi	• Aplikirajte 0,875 mg/m²/h dinutuksimaba in ponovno začnite z dajanjem GM-CSF ali IL-2.
Ponovni pojav	• Prekinite dinutuksimab, GM-CSF in IL-2 za preostali del cikla.
Poznejši cikel zdravljenja	• Če nenormalnosti ostajajo stabilne ali se izboljšajo pred naslednjim ciklom, aplicirajte 0,875 mg/m²/h dinutuksimaba in celotni odmerek GM-CSF ali IL-2. • Če ga bolnik prenaša in če se simptomi ne poslabšajo, dajte 1,75 mg/m²/h dinutuksimaba za naslednji cikel.

	Če se simptomi ponovno pojavijo, prekinite dinutuximab, GM-CSF in IL-2 za preostali cikel.
Serumska bolezen	
<i>Stopnja 4 (življenje ogrožajoča)</i>	
	Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Sistemska infekcija ali sepsa	
<i>Stopnja 3 ali 4</i>	
Nastop simptomov	Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2 za preostali del cikla.
Po odpravi	Nadaljujte z naslednjimi predvidenimi cikli dinutuksimaba in GM-CSF ali IL-2.
Bolečine	
<i>Stopnja 4</i>	
	Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Periferna nevropatija	
<i>Stopnja 2 periferna motorična nevropatija</i>	
	Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
<i>Stopnja 3 (senzorične spremembe za več kot 2 tedna, objektivna motorična oslabelost) ali stopnja 4</i>	
	Prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.
Atipični hemolitično uremični sindrom	
	Dokončno prekinite dinutuksimab in GM-CSF ali IL-2.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Unituxin pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, še nista dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Unituxin se ne sme dajati kot intravensko hitro infuzijo ali bolus. Treba ga je dajati kot intravensko infuzijo po 10 ur. Začetna hitrost infundiranja je 0,875 mg/m²/h in jo je treba obdržati 30 minut, nato je treba povečati hitrost na 1,75 mg/m²/h in nadaljevati pri tej hitrosti preostali del cikla zdravljenja, če ga bolnik prenaša. Trajanje infuzije se lahko podaljša do 20 ur za zmanjšanje reakcij med infundiranjem, ki se ne odzovejo primerno na ostale podpirne ukrepe. Infuzijo je treba prekiniti po 20 urah, tudi če znotraj tega časovnega obdobja ni mogoče dati celotnega odmerka.

Pred začetkom posamezne infuzije je treba vedno upoštevati premedikacijo.

Za navodila glede priprave raztopine zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 SmPC.

Kontraindikacije

Preobčutljivost (stopnja 4) na zdravilno učinkovino ali katero koli od pomožnih snovi, navedenih v poglavju 6.1 SmPC.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijske reakcije

Premedikacijo z antihistaminiki (npr. hidroksizin ali difenhidramin) je treba izvajati v obliki intravenske injekcije približno 20 minut pred začetkom vsake infuzije dinutuksimaba. Priporoča se, da se dajanje antihistaminika ponovi vsakih 4–6 ur, kot je zahtevano med infuzijo zdravila Unituxin.

Bolnike je treba 4 ure po zaključku infuzije zdravila Unituxin spremljati za znake in simptome infuzijskih reakcij.

Med dajanjem dinutuksimaba morata biti epinefrin (adrenalin) in hidrokortizon za intravensko dajanje takoj na razpolago ob bolniški postelji za obvladovanje življenjsko nevarnih alergijskih reakcij. Priporoča se, da

zdravljenje tovrstnih reakcij vključuje hidrokortizon, apliciran v obliki intravenskega bolusa, in epinefrin, apliciran v obliki intravenskega bolusa, vsakih 3–5 minut, kot je treba glede na klinični odgovor.

Glede na resnost alergijske reakcije je potrebno zmanjšati hitrost infuzije oziroma prekiniti zdravljenje.

Sindrom kapilarnih razpok

Sindrom kapilarnih razpok se pojavi bolj pogosto, ko se dinutuksimab daje skupaj z IL-2. Priporoča se peroralno dajanje metolazona ali intravenskega furosemida vsakih 6–12 ur, če je potrebno. Po potrebi in glede na klinični odgovor je treba uporabljati dodatni kisik, umetno predihavanje in terapijo z nadomeščanjem albumina.

Značilni simptomi in znaki vključujejo hipotenzijo, splošen edem, ascites, dispnejo, pljučni edem in akutno odpoved ledvic v povezavi s hipoalbuminemijo in hemokonzentracijo.

Bolečine

Hude bolečine (stopnja 3 ali 4) se najpogosteje pojavijo v prvih štirih dneh cikla z dinutuksimabom in se običajno ublažijo med naslednjimi cikli.

V primeru hudih bolečin je treba zmanjšati hitrost infundiranja zdravila Unituxin na 0,875 mg/m²/ura. Zdravilo Unituxin je treba ukiniti, če bolečine ni mogoče primerno nadzorovati kljub zmanjšanju hitrosti infuzije in vzpostavitvi vseh podpornih ukrepov.

20 minut pred začetkom posamezne infuzije dinutuksimaba je treba dati peroralno paracetamol in to po potrebi ponoviti vsakih 4–6 ur. Reden odmerek vsakih 4–6 ur je priporočen v primeru sočasnega dajanja IL-2. Če bolečine ne popustijo, je treba dati peroralno ibuprofen vsakih 6 ur med odmerki paracetamola. Ibuprofena se ne sme dajati v primeru trombocitopenije, krvavenja ali motenj v delovanju ledvic.

Priporoča se dajanje opioidov kot je morfinijev sulfat v obliki intravenske infuzije pred vsako infuzijo dinutuksimaba in nadaljevanje dajanja intravenske infuzije med terapijo ter do dve uri po zaključku terapije. Med infuzijo dinutuksimaba se priporoča dodatni intravenski bolus opioida po potrebi za lajšanje bolečin, do enkrat vsake dve uri. Če bolnik ne prenaša morfina, se lahko uporabi fentanil ali hidromorfon.

Lidokain se lahko daje v obliki intravenske infuzije (2 mg/kg v 50 ml 0,9 % natrijevega klorida) 30 minut pred začetkom posamezne infuzije dinutuksimaba in se nadaljuje z dajanjem intravenske infuzije po 1 mg/kg/h do 2 uri po zaključku terapije. Infuzijo lidokaina je treba prekiniti, če bolnik kaže znake omotice, perioralne odrevenelosti ali tinitusa.

Gabapentin se lahko daje v obliki peroralnega odmerka 10 mg/kg/dan, ko se začne s premedikacijo z morfinom. Odmerek se nato po potrebi lahko poveča (do največ 60 mg/kg/dan ali 3600 mg/dan) za lajšanje bolečin.

Hipotenzija

Tik pred infuzijo dinutuksimaba je treba dati injekcijo (10 ml/kg) natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje za eno uro. Če pride do hipotenzije, se postopek lahko ponovi oz. se lahko da intravenski albumin ali pakirane eritrocite, kot je klinično indicirano. Priporoča se, da se daje tudi vazopresorska podpora, če je potrebno ponovno vzpostaviti primerni tlak.

Nevrološke očesne bolezni

Očesne bolezni se pojavijo zlasti pri ponovnem zdravljenju. Spremembe običajno izzvenijo s časom. Bolniki morajo na oftalmološki pregled preden začnejo s terapijo in jih je treba spremljati glede sprememb vida.

Motnje v delovanju jeter

Med imunoterapijo z dinutuksimabom se priporoča redno spremljanje delovanja jeter.

Sistemske okužbe

Bolniki imajo ponavadi centralni venski kateter in situ in zaradi avtologne presaditve matičnih celic je med terapijo oslabilen njihov imunski sistem, zato je tveganje za sistemske okužbe večje. Bolniki ne smejo kazati simptomov sistemskih okužb in katera koli ugotovljena okužba pred začetkom terapije pa mora biti nadzorovana.

Nenormalni rezultati laboratorijskih testov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Unituxin, so se pojavile nenormalne vrednosti elektrolitov. Med zdravljenjem z zdravilom Unituxin je treba dnevno preverjati elektrolite.

Atipični hemolitično uremični sindrom

Obstajajo primeri, ko je zaradi nedokumentirane okužbe prišlo do hemolitično uremičnega sindroma, katerega posledice so ledvična insuficienca, nenormalne vrednosti elektrolitov, anemija in hipertenzija. Treba je izvajati podporne ukrepe in spremljati hidracijo, nenormalne vrednosti elektrolitov, hipertenzijo in anemijo.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek. To pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet