

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Unituxin 3,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат съдържа 3,5 mg динутуксимаб (dinutuximab).

Всеки флакон съдържа 17,5 mg динутуксимаб в 5 mL.

Динутуксимаб е химерно човешко/мише моноклонално антитяло, получено в миша миеломна клетъчна линия (Sp2/0) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки 5 ml флакон съдържа 17,2 mg натрий. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Unituxin е показан за лечение на високорисков невробластом при пациенти на възраст от 12 месеца до 17 години, след предхождаща индукционна химиотерапия с постигнат поне частичен отговор, последвана от миелоаблативна терапия и автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT). Прилага се едновременно с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Unituxin е предназначен само за болнична употреба и трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в областта на онкологичните заболявания. Продуктът трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри алергични реакции, включително анафилаксия, в среда, където има готовност за спешна реанимация.

Дозировка

Unituxin трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на пет лечебни курса, при дневна доза 17,5 mg/m². Прилага се в дни 4 – 7 на лечебни курсове 1,3 и 5 (всеки от които трае приблизително 24 дни) и в дни 8 – 11 на курсове 2 и 4 (всеки от които трае приблизително 28 дни).

Терапевтичният режим се състои от динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, прилагани в продължение на шест последователни лечебни курса. Пълната схема на прилагане е описана в Таблица 1 и Таблица 2.

Таблица 1: Схема на прилагане за Unituxin, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и изотретиноин за лечебни курсове 1, 3 и 5

Ден	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Динутуксимаб ²				X	X	X	X								
Изотретиноин ³											X	X	X	X	X

¹Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF): 250 µg/m²/ден, приложено или чрез подкожна инжекция (силно препоръчително), или чрез интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

²Динутуксимаб: 17,5 mg/m²/ден, приложено чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 – 20 часа.

³Изотретиноин: при телесно тегло над 12 kg: 80 mg/m², приложено перорално два пъти дневно до обща доза от 160 mg/m²/ден. За телесно тегло под 12 kg: 2,67 mg/kg, приложено перорално два пъти дневно до обща дневна доза 5,33 mg/kg/ден (дозата се закръглява до най-близките 10 mg).

Таблица 2: Схема на дозиране за Unituxin и интерлевкин-2 (IL-2) за лечебни курсове 2 и 4. Схема на дозиране за изотретиноин.

Ден	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
Интерлевкин-2 (IL-2) ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Динутуксимаб ²								X	X	X	X		
Изотретиноин ³													X

¹Интерлевкин-2 (IL-2): 3 MIU/m²/ден, приложено чрез бавна интравенозна инфузия в продължение на 96 часа в дни 1 – 4 и 4,5 MIU/m²/ден в дни 8 – 11.

²Динутуксимаб: 17,5 mg/m²/ден, приложено чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 – 20 часа.

³Изотретиноин: при телесно тегло над 12 kg: 80 mg/m², приложено перорално два пъти дневно до обща доза от 160 mg/m²/ден. За телесно тегло под 12 kg: 2,67 mg/kg, приложено перорално два пъти дневно до обща дневна доза от 5,33 mg/kg/ден (дозата се закръглява до най-близките 10 mg).

Преди началото на всеки лечебен курс вижте в Таблица 3 списък с критерии, които трябва да бъдат изпълнени.

Таблица 3: Клинични критерии, които трябва да бъдат изпълнени преди началото на всеки курс на лечение с Unituxin.

Токсичност, свързана с централната нервна система (ЦНС)
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато токсичността в ЦНС се понижи до първа степен или бъде преодолена, и/или до овладяване на гърча.
Чернодробна дисфункция
<ul style="list-style-type: none"> Началото на първия лечебен курс се отлага, докато стойността на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) е 5 пъти по-ниска от горната граница на норма (ГН). Началото на лечебни курсове 2 – 6 се отлага, докато АЛАТ падне под 10 пъти ГН.
Тромбоцитопения
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато броят на тромбоцитите е най-малко 20 000/µL. Ако пациентът е с метастази в ЦНС, началото на лечебния курс се отлага и се прилага трансфузия на тромбоцитна маса с цел поддържане на брой на тромбоцитите най-малко 50 000/µL.
Респираторна дисфункция

<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато диспнеята в покой бъде овладяна, и/или докато периферната кислородна сатурация на стаен въздух не достигне най-малко 94%.
Бъбречна дисфункция
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато креатининовият клирънс или скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не достигне най-малко 70 ml/min/1,73 m².
Системна инфекция или сепсис
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато системната инфекция или сепсис бъдат овладени.
Левкопения
<ul style="list-style-type: none"> Началото на първия лечебен курс се отлага, докато абсолютният брой на фагоцитите (APC) не достигне най-малко 1000/μL.

В допълнение към горните критерии, функциите на сърдечно-съдовата система на пациента също трябва да бъдат подложени на клинична оценка.

Промяна на дозата

В Таблица 4 са дадени указания за промяна на дозата за динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2). Ако пациентите отговарят на критерии за спиране на тези медикаменти, лечението може да бъде продължено с изотретиноин, съгласно клиничните показания.

Таблица 4: Указания за промяна на дозата за овладяване на нежелани реакции, възникващи по време на терапията, при приложение на динутуксимаб в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин.

Алергични реакции	
<i>Степен 1 или 2</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Намалете скоростта на инфузията на 0,875 mg/m²/h. Приложете поддържащи мерки (вж. точка 4.4).
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Продължете инфузията с първоначалната скорост. При лоша поносимост намалете скоростта на 0,875 mg/m²/h.
<i>Степен 3 или 4</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Незабавно преустановете динутуксимаб и интравенозното приложение на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). Приложете поддържащи мерки (вижте точка 4.4).
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Ако проявите и симптомите бъдат овладени бързо с гореописаните мерки, инфузията на динутуксимаб може да бъде продължена при скорост 0,875 mg/m²/h. Не продължавайте инфузията на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) до следващия ден. Продължаване на лечението с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF): започнете на следващия ден с прилагане на 50% от дозата, и ако се понесе добре, пълната доза на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) може да се дава след приключване на прилагането на динутуксимаб за съответния лечебен курс. Продължаване на лечението с интерлевкин-2 (IL-2): започнете на следващия ден с прилагане на 50% от дозата и продължете до края на курса. Ако симптомите се появят отново след добавяне на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) преустановете гранулоцит/макрофаг-

	<p>колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) и динутуксимаб.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ако на следващия ден симптомите бъдат овладени, продължете динутуксимаб при поносима скорост без гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Повторна поява на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) за целия ден. Ако през този ден симптомите бъдат овладени, на следващия ден продължете с премедикация в отделението за интензивно лечение (вж. точка 4.4).
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> Поддържайте поносимата скорост на инфузия на динутуксимаб за всички последващи курсове на лечение с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Анафилаксия	
<i>Степен 3 или 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Синдром на нарушена капилярна пропускливост	
<i>Степен 3 (тежка)</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и интравенозното приложение на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). Приложете поддържащи мерки (вижте точка 4.4).
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Продължете инфузията на динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h. Продължете приложението на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) на следващия ден с 50% от дозата до последната доза динутуксимаб за този курс.
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> Ако пациентът е понесъл добре 50% от дозата на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2), започнете с тази доза и динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h. Ако се понася добре, на следващия ден увеличете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) до цялата доза. Ако гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF). Ако интерлевкин-2 (IL-2) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с интерлевкин-2 (IL-2).
<i>Степен 4 (животозастрашаваща)</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) за този курс на лечение. Приложете поддържащи мерки (вижте точка 4.4).
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> Ако синдромът на нарушена капилярна пропускливост се е появил по време на курс на лечение с интерлевкин-2 (IL-2), заместете с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) за останалите 2 курса на лечение с интерлевкин-2 (IL-2).

	<ul style="list-style-type: none"> Ако синдромът на нарушена капилярна пропускливост се е проявил по време на курс на лечение с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), прилагайте само динутуксимаб за всички останали курсове на лечение с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF).
Хипонатриемия	
<i>Степен 4 (животозастрашаваща) - < 120 mmol/L въпреки подходящо управление на течностите</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Хипотония	
<i>Симптоматично и/или систолично кръвно налягане под 70 mmHg или понижаване с повече от 15% под долната граница</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и интравенозното приложение на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). Приложете поддържащи мерки (вижте точка 4.4).
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Продължете инфузията на динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h. Ако кръвното налягане остане стабилно поне 2 часа, продължете приложението на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). Ако кръвното налягане остане стабилно най-малко 2 часа след продължаването на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2), увеличете скоростта на инфузия на динутуксимаб на 1,75 mg/m²/h.
Повторна поява на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). След стабилизиране на кръвното налягане продължете динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Ако кръвното налягане остане стабилно, на следващия ден продължете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) с 50% от дозата. Започнете с 50% от дозата на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) при приложение с динутуксимаб. В случай че се понася добре, увеличете до цялата доза за остатъка от лечебния курс. Ако гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб за остатъка от лечебния курс. Ако интерлевкин-2 (IL-2) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб за остатъка от лечебния курс.
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> Започнете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) с 50% от дозата и при добра поносимост увеличете до цялата доза на следващия ден. Ако гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF). Ако интерлевкин-2 (IL-2) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с интерлевкин-2 (IL-2).
Неврологични нарушения на зрението	
<i>Разширени зеници със забавен зеничен рефлекс</i>	

Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Прилагайте динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h и продължете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Повторна поява на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2) за останалите курсове на лечение.
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> • Ако отклоненията останат стабилни или се подобрят, преди следващия курс на лечение, приложете динутуксимаб със скорост 0,875 mg/m²/h и цялата доза гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). • Ако поносимостта е добра и не настъпи влошаване на симптомите, за всички последващи курсове на лечение приложете динутуксимаб със скорост 1,75 mg/m²/h. • Ако симптомите се върнат, преустановете динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2) за останалите курсове на лечение.
Серумна болест	
<i>Степен 4 (животозастрашаваща)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Системна инфекция или сепсис	
<i>Степен 3 или 4</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) за остатъка от курса.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преминете към следващите планирани лечебни курсове с динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Болка	
<i>Степен 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Периферна невропатия	
<i>Степен 2 периферна моторна невропатия</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
<i>Степен 3 (сензорни промени за повече от 2 седмици, обективна моторна слабост) или степен 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Атипичен хемолитично-уремичен синдром	
	<ul style="list-style-type: none"> • Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Unituxin при деца на възраст до 12 години все още не са установени.

Начин на приложение

Unituxin не трябва да се прилага като единична интравенозна или болус инжекция.

Той трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 часа. Инфузията започва със скорост на дозата $0,875 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ и продължава с тази скорост 30 минути. След това скоростта се увеличава на $1,75 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ и при добра поносимост продължава така до края на инфузията. Времетраенето на инфузията може да се удължи до 20 часа, за да се сведат до минимум нежеланите инфузионни реакции (вижте точки 4.4 и 4.8), които не дават адекватен отговор на други поддържащи мерки. След 20 часа инфузията задължително трябва да се спре, дори ако цялата доза не може да бъде приложена за това време.

Преди началото на всяка инфузия, винаги трябва да се обмисля възможността за премедикация (вижте точка 4.4).

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност (Степен 4) към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алергични реакции

Премедикация с антихистаминови средства (напр. хидроксизин или дифенхидрамин) се прилага чрез интравенозна инжекция приблизително 20 минути преди началото на всяка инфузия на динутуксимаб. Препоръчително е при необходимост антихистаминов лекарствен продукт да се прилага на всеки 4 – 6 часа по време на инфузията на динутуксимаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията в продължение на 4 часа след приключване на инфузията с Unituxin.

Епинефрин (адреналин) и хидрокортизон за интравенозно приложение трябва да бъдат на разположение до леглото на пациента по време на приложението на динутуксимаб за овладяване на животозастрашаващи алергични реакции. Препоръчително е лечението на такива реакции да включва хидрокортизон, приложен интравенозно чрез болус, при необходимост на всеки 3-5 минути в съответствие с клиничния отговор.

В зависимост от тежестта на алергичната реакция, скоростта на инфузията трябва да се намали или лечението да се преустанови (виж точки 4.2 и 4.8).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Синдром на нарушена капилярна пропускливост е по-вероятно да възникне, когато динутуксимаб се прилага едновременно с интерлевкин-2 (IL-2). Препоръчва се перорално приложение на метолазон или интравенозно приложение на фуросемид при необходимост на всеки 6-12 часа. В зависимост от клиничния отговор, при необходимост трябва да се използват допълнителен кислород, подпомагане на дишането и заместителна терапия с албумин.

Характерни симптоми и признаци включват хипотония, генерализиран оток, асцит, диспнея, белодробен оток и остра бъбречна недостатъчност, свързана с хипоалбуминемия и хемоконцентрация.

Болка

Силна болка (степен 3 или 4) най-често се появява по време на първия 4-дневен курс с динутуксимаб, като често утихва с времето и последващите курсове.

При силна болка, скоростта на инфузия на Unituxin трябва да се намали до $0,875 \text{ mg/m}^2/\text{час}$. Unituxin трябва да се преустанови, ако болката не се контролира адекватно, въпреки намаляването на скоростта на инфузия и прилагането на максимални поддържащи мерки (виж точки 4.2 и 4.8).

Парацетамол се прилага перорално 20 минути преди началото на всяка инфузия на динутуксимаб и при необходимост се повтаря на всеки 4 – 6 часа. При едновременно приложение с интерлевкин-2 (IL-2) се препоръчва редовен прием на всеки 4 – 6 часа. Ако се налага поради персистираща болка, може да се приложи ибупрофен перорално на всеки 6 часа между дозите парацетамол. Ибупрофен не бива да се прилага в случай на доказана тромбоцитопения, кръвоизлив или бъбречна дисфункция.

Препоръчва се прилагане чрез интравенозна инфузия на опиоид като морфинов сулфат преди всяка инфузия на динутуксимаб, като интравенозната инфузия на опиоид продължава през цялото време на терапията и приключва 2 часа след края ѝ. При необходимост се препоръчва прилагането чрез интравенозни болус инжекции на допълнителни дози опиоид за облекчаване на болката до веднъж на всеки 2 часа по време на инфузията на динутуксимаб. Ако поносимостта към морфин не е добра, може да се използват фентанил или хидроморфон.

Лидокаин може да бъде прилаган чрез интравенозна инфузия (2 mg/kg в 50 ml натриев хлорид от 0,9%) в рамките на 30 минути преди началото на всяка инфузия на динутуксимаб, като интравенозната инфузия на лидокаин продължава при 1 mg/kg/h до 2 часа след приключване на терапията. Инфузията на лидокаин трябва да се прекъсне, ако пациентът започне да изпитва виене на свят, перiorално изтръпване или тинитус.

Габапентин може да се прилага при започване на премедикация с морфин, в перорални дози 10 mg/kg/ден. След това при необходимост дозата може да се увеличи (максимум до 60 mg/kg/ден или 3600 mg/ден) за овладяване на болката.

Ниско кръвно налягане

В рамките на един час преди инфузията на динутуксимаб интравенозно се прилага инжекционен разтвор (10 ml/kg) на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако възникне ниско кръвно налягане, това може да се повтори, или съгласно клиничните показания да се пристъпи към интравенозно прилагане на албумин или еритроцитна маса. Препоръчително е също и прилагането при необходимост на вазопресорна терапия за постигане на адекватно перфузионно налягане.

Неврологични нарушения на зрението

Могат да възникнат нарушения на зрението, особено при повторни курсове на лечение (виж точка 4.8). Обикновено тези промени отшумяват с течение на времето. Пациентите трябва да преминават очен преглед преди началото на терапията и да бъдат наблюдавани за промени в зрението.

Чернодробна дисфункция

По време на имунотерапия с динутуксимаб се препоръчва редовно наблюдение на чернодробната функция.

Системни инфекции

Обикновено пациентите имат поставен централен венозен катетър in situ и като следствие от предишна автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) вероятно са с отслабен имунитет по време на терапията, което води до риск от възникване на системна инфекция. Пациентите не трябва да имат данни за системна инфекция, а всяка установена инфекция трябва да бъде овладяна преди началото на терапията.

Отклонения при лабораторните тестове

Съобщени са електролитни нарушения при пациенти, които получават Unituxin (виж точка 4.8). Електролитите трябва да се следят ежедневно по време на лечение с Unituxin.

Атипичен хемолитично-уремичен синдром

Съобщава се за атипичен хемолитично-уремичен синдром при липса на документирана инфекция и водещ до бъбречна недостатъчност, електролитни нарушения, анемия и хипертония. Трябва да бъдат

приложени поддържащи мерки, включително контрол на състоянието на хидратация, електролитните нарушения, хипертонията и анемията.

Прием на натрий

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Рискът от взаимодействия с едновременно прилагани лекарствени продукти не може да бъде изключен.

Кортикостероиди

Не се препоръчва използването на системни кортикостероидни лекарствени продукти поради възможна намеса в активирането на имунния отговор, необходим за терапевтичното действие на динутуксимаб.

Интравенозен имуноглобулин

Не се препоръчва използването на интравенозен имуноглобулин след ASCT. При необходимост използването му може да бъде ограничено до първите 100 дни след ASCT, тъй като имуноглобулин може да възпрепятства динутуксимаб-зависимата клетъчна цитотоксичност. Имуноглобулин не бива да бъде прилаган в рамките на 2 седмици преди и една седмица след приключване на всеки лечебен курс с Unituxin.

Фармакокинетични взаимодействия

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Фармакодинамични взаимодействия

Тежки алергични реакции е по-вероятно да възникнат, когато динутуксимаб се прилага едновременно с интерлевкин-2 (IL-2). Следователно при комбиниране на двата лекарствени продукта трябва да се прояви особено внимание (вижте точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на динутуксимаб при бременни жени.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Следователно лекарственият продукт не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. Препоръчва се жени в детородна възраст да използват контрацепция в продължение на 6 месеца след прекратяване на лечението с Unituxin.

Кърмене

Известно е, че човешкият имуноглобулин се екскретира в кърмата. Няма достатъчна информация за екскрецията на динутуксимаб в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Unituxin. Препоръчителният времеви интервал между прекратяването на лечението и кърменето е 6 месеца.

Фертилитет

Не са известни ефектите на динутуксимаб върху фертилитета при хора. Не са провеждани конкретни проучвания на фертилитета при животни. Въпреки това не са наблюдавани нежелани реакции върху репродуктивните органи при мъжки и женски плъхове (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Unituxin повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, съобщени по време на четири клинични проучвания (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A и DIV-NB-201) на динутуксимаб при пациенти (N=984) с високорисков невробластом са обобщени в Таблица 5. Като нежелани реакции се определят онези нежелани събития, които настъпват с по-висока честота при групата участници, третирани с динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, сравнено с групата участници, третирани с изотретиноин по време на рандомизирано контролирано основно проучване ANBL0032, и нежеланите събития които имат правдоподобна механистична връзка с терапията с динутуксимаб. Първоначално съобщените термини са кодирани като предпочитани термини (съгласно Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Таблица 5 обобщава нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на прилагане на динутуксимаб в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин. Тъй като този лекарствен продукт се използва в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, е трудно да се установи причинно-следствената връзка на всяка нежелана реакция с конкретен лекарствен продукт.

Най-често настъпващите нежелани реакции (при над 30% от пациентите), съобщени по време на клиничните изпитвания при невробластом, са ниско кръвно налягане (67%), болка (66%), свръхчувствителност (56%), пирексия (53%), уртикария (49%), синдром на нарушена капилярна пропускливост (45%), анемия (45%), хипокалиемия (41%), понижен брой на тромбоцитите (40%), хипонатриемия (37%), повишена аланин аминотрансфераза (35%), понижен брой на лимфоцитите (34%) и понижен брой на неутрофилите (31%). Съобщават се и допълнителни нежелани реакции типични за алергичен отговор – включително анафилактична реакция (18%) и бронхоспазъм (4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции съобщени от пациенти, получаващи динутуксимаб в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, са обобщени в Таблица 5. Тези нежелани реакции са представени по системно-органен клас съгласно MedDRA и честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции се представят в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции, настъпили по време на изпитване при пациенти с високорисков невробластом, получаващи динутуксимаб в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин.

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Инфекция, свързана с изделието, повишена податливост към инфекции, бактериемия, ентероколити	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Фебрилна неутропения	Атипичен хемолитично-уремичен синдром

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция, свръхчувствителност	Синдром на освобождаване на цитокини	Серумна болест
Нарушения на ендокринната система			Хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипонатриемия, хипофосфатемия, хипоалбуминемия, хипергликемия, намален апетит	Хипомагнезиемия, ацидоза, хипогликемия	
Нарушения на нервната система		Невралгия, периферна невропатия, главоболие	Синдром на постериорна обратима енцефалопатия
Нарушения на очите		Замъглено зрение, фотофобия, мидриаза	Различни зеници
Сърдечни нарушения	Тахикардия (синусова, атриална, вентрикуларна)		Атриална фибрилация, вентрикуларна аритмия
Съдови нарушения	Синдром на нарушена капилярна пропускливост, хипотония, хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Хипоксия, кашлица, диспнея	Бронхоспазъм, пулмонален едем	Стридор, ларингеален едем
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене	Констипация, кървене от долния отдел на стомашно-чревния тракт	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария, фуруритус	Макулопапуларен обрив	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задържане на урина, протеинурия, хематурия	Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, болка ¹ , лицев едем	Периферен едем, втрисане, умора, раздразнителност, реакция на мястото на инжектиране	
Изследвания	Понижен брой на тромбоцитите, понижен брой на лимфоцитите, понижен брой на белите кръвни телца, понижен брой на неутрофилите, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза	Повишена гама-глутамилтрансфераза, повишен креатинин в кръвта, повишено тегло	Позитивна кръвна култура

¹ Включва предпочитани термини абдоминална болка, горна абдоминална болка, артралгия, болки в гърба, болки в пикочния мехур, болки в костите, гръдна болка, болки в областта на лицето, болки в

областта на венците, гръдна мускулно-скелетна болка, миалгия, болки във врата, невралгия, орофарингеални болки, болка, болки в крайниците и прокталгия.

Описание на избрани нежелани реакции

Потърсете в точка 4.2 съвети за постепенно понижаване на дозата или прекъсване на приема на този лекарствен продукт. Потърсете в точка 4.4 какви действия следва да се предприемат при определени нежелани реакции.

Алергични реакции

Наблюдавани са сериозни реакции, свързани с инфузията, изискващи спешна намеса, включително поддържане на кръвното налягане, терапия с бронходилататор, кортикостероиди, намаляване на скоростта на инфузията, прекъсване на инфузията или пълно спиране на Unituxin, включително лицев едем и едем на горните дихателни пътища, диспнея, бронхоспазъм, стридор, уртикария и ниско кръвно налягане. Реакции, свързани с инфузията най-общо възникват по време на инфузията на Unituxin или до 24 часа след завършването ѝ. Сериозни анафилактични/алергични реакции се съобщават при 14% от пациентите. Поради припокриващи се прояви и симптоми в някои случаи не е възможно реакциите, свързани с инфузията да се разграничат от реакциите на свръхчувствителност/алергичните реакции.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Синдромът на нарушена капилярна пропускливост е бил много често срещана нежелана реакция (45% от пациентите), възникваща по-често при едновременно приложение на Unituxin с интерлевкин-2 (IL-2); той е бил тежко изразен (>Степен 3) при 14% от пациентите.

Болка

Обикновено болката възниква по време на инфузията на Unituxin и най-често се регистрира като абдоминална болка, генерализирана болка, болки в крайниците, болки в гърба, невралгия, гръдна мускулно-скелетна болка и артралгия; 41% от пациентите изпитват силна болка. Трябва да се приложат аналгетици, включително интравенозни опиоиди, преди всяка доза Unituxin и да се продължи с тях до два часа след завършването на курса с инфузия на Unituxin. За периферна сензорна невропатия се съобщава при 3% от пациентите, а периферна моторна невропатия при 2% от пациентите; по-малко от 1% от пациентите са имали сериозна периферна невропатия.

Отклонения в лабораторните показатели

Електролитните отклонения, възникнали най-малко при 25% от пациентите, приемащи Unituxin, включват хипонатриемия и хипокалиемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са установени случаи на предозиране с динутуксимаб. По време на клиничните изпитвания са били прилагани планирани дози динутуксимаб до 120 mg/m² (60 mg/m²/day) като профилът на нежеланите реакции е подобен на описания в точка 4.8. В случай на предозиране пациентите трябва стриктно да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на нежелани реакции и да бъде приложено подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични агенти, моноклонални антители, АТС код: L01XC16

Механизъм на действие

Динутуксимаб е химерно моноклонално антитяло, състоящо се от вариабилната част на миши тежки и леки вериги и константната част на човешки тежка гама верига IgG1 и лека капа верига. Динутуксимаб реагира специфично с ганглиозид GD2, който се експресира в големи количества на повърхността на невробластомните клетки и в минимални количества на повърхността на нормалните човешки неврони, периферните болкови рецептори и кожните меланоцити.

Фармакодинамични ефекти

Показано е свързването на динутуксимаб с клетъчни линии на невробластом, за които е известно, че експресират GD2 *in vitro*. В допълнение бе доказано, че динутуксимаб индуцира както антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC), така и комплемент-зависима цитотоксичност *in vitro*. По-специално в присъствието на човешки ефекторни клетки, включително мононуклеарни кръвни клетки от периферна кръв (PBMC) и гранулоцити от здрави донори, е установено, че динутуксимаб медира лизирането на няколко невробластомни клетъчни линии по дозозависим начин. Установено бе, че гранулоцитите са по-ефективни от PBMC в медирането на динутуксимаб-зависима цитотоксичност на невробластомните клетки, като се наблюдава подобро клетъчно лизиране след добавяне на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF). В допълнение проучванията *in vivo* демонстрираха, че динутуксимаб, самостоятелно или в комбинация с интерлевкин-2 (IL-2), може частично да инхибира туморния растеж при мишки. Увеличаването на ADCC в присъствието на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2) даде основание за комбиниране на тези цитокини с динутуксимаб в клинични изпитвания.

Неклиничните данни показват, че индуцираната от динутуксимаб невротоксичност най-вероятно се дължи на индукцията на механична алодиния, която може да е медирана от реактивност на динутуксимаб към антиген GD2, разположен на периферните нервни рецептори, и/или миелин.

Клинична ефикасност и безопасност

ANBL0032 е рандомизирано контролирано изпитване, което е оценило ефектите на динутуксимаб, приложен в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, сравнено със самостоятелно приложение на изотретиноин, при пациенти с високорисков невробластом. Високорисковият невробластом е бил определен въз основа на възрастта на пациентите (над 12 месеца) и туморния стадий при диагностициране и/или наличието на биологични рискови фактори, като например амплификация на свръхекспесиран онкоген в невробластома (MYCN).

Пациентите са били на възраст от 11 месеца до 15 години и преди изпитването са постигнали поне частичен отговор към индукционна химиотерапия, последвана от автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) и радиотерапия. Вследствие на ASCT, 226 участника в изпитването са били разпределени на принцип 1:1 или към група на стандартна терапия (шест курса с изотретиноин) или към група на имунотерапия с динутуксимаб (пет курса с динутуксимаб в комбинация с редуване на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2), едновременно с изотретиноин за шест курса). Динутуксимаб е бил прилаган в дози еквивалентни на 17,5 mg/m²/ден в продължение на четири последователни дни (дни 4–7) в курсове 1–5. Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) е бил прилаган в дози от 250 µg/m²/ден по време на Курсове 1, 3 и 5 и прилаган ежедневно в продължение на 14 дни. Интерлевкин-2 (IL-2) е бил прилаган едновременно с динутуксимаб чрез бавна интравенозна инфузия за 4 дни през седмица 1 на Курсове 2

и 4 в дози 3,0 MIU/m²/ден и през седмица 2 от Курсове 2 и 4 в дози 4,5 MIU/m²/ден. През последните две седмици на всеки от шестте лечебни курса пациентите в контролната група и в групата на имунотерапия с динутуксимаб са получили също и изотретиноин перорално в дози 160 mg/m²/ден (разпределени по 80 mg/m² два пъти дневно).

Първичен измерителят на резултата за ефикасност е бил оценената от изследователя преживяемост без нежелани събития (EFS), дефинирана като време от рандомизацията до най-ранната проява на рецидив, прогресия на заболяването, вторично злокачествено новообразование или смърт. Първоначалният intent-to-treat анализ (ITT) е открил подобрене на EFS, асоциирано с имунотерапия с динутуксимаб плюс изотретиноин, сравнено само с изотретиноин. Стойностите на EFS за две години са били 66% при пациенти, получаващи имунотерапия с динутуксимаб плюс изотретиноин, сравнено с 48% при пациенти, получаващи само изотретиноин (логаритмичен рангов тест $p = 0,033$), въпреки че тази разлика не достигна официална статистическа значимост в зависимост от предварително определения план за междинни анализи. В допълнение общата преживяемост (OS) е била оценявана в продължение на 3 години проследяване след анализа на EFS като вторична крайна точка, като е наблюдавано значително подобрене при ITT пациентите, произволно разпределени да получават имунотерапия с динутуксимаб плюс изотретиноин, сравнено само с изотретиноин. Стойностите на OS за 3 години са били 80% сравнено с 67% процента, съответно при пациенти, получаващи имунотерапия с динутуксимаб плюс изотретиноин и само изотретиноин (тест с логаритмичен рангов критерий = 0,0165). Дългосрочната обща преживяемост е била оценявана в продължение на 5 години проследяване след анализа на EFS и е продължила да демонстрира предимство в преживяемостта на пациентите, които получавали имунотерапия с динутуксимаб плюс изотретиноин, в сравнение с тези, които получавали само само изотретиноин. Стойностите на OS за 5 години са били 74% за имунотерапия с динутуксимаб плюс изотретиноин, сравнено с 57% процента само за изотретиноин (тест с логаритмичен рангов критерий = 0,030).

Анализите на подгрупите по EFS и OS отговор показва, че пациенти с минимални разсейки, хиперплоидия на ДНК, както и пациенти, получили пречистен костен мозък, може да не са имали полза от имунотерапия с динутуксимаб.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Данни от 409 пациенти, участващи в няколко проучвания на невробластом, както и наличието на проби за определяне на човешки антихимерни антитела (НАСА) демонстрират, че 71 (17%) образуват свързващи антитела, а 15 (4%) образуват неутрализиращи антитела. Плазмената концентрация на динутуксимаб, особено най-ниските нива, е клоняла към по-ниска при пациенти с НАСА. Не е имало явна взаимовръзка между образуването на тези антитела и алергичните реакции.

Образуването на антитела изключително много зависи от чувствителността и специфичността на пробата и поради тези причини сравнението на образуването на антитела към динутуксимаб и образуването на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Unituxin в една или повече подгрупи на педиатричната популация при невробластом (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Фармакокинетиката на динутуксимаб е била оценена в клинично изпитване на Unituxin в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин. В това изпитване 27 деца с високорисков невробластом (на възраст: $3,9 \pm 1,9$ години) са получили до

5 цикъла на лечение с Unituxin при 17,5 mg/m²/ден чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 до 20 часа за 4 последователни дни на всеки 28 дни. Средната (\pm стандартното отклонение) максимална плазмена концентрация, наблюдавана след 4-тата инфузия, е била 11,5 (\pm 2,3) μ g/ml. В популяционен фармакокинетичен анализ средногеометричният обем на разпространение в стационарно състояние е бил оценен на 5,2 L.

Биотрансформация

Динутуксимаб е протеин, за който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широкоразпространените протеолични ензими. Класически проучвания на биотрансформацията не са провеждани.

Елиминиране

Средногеометричният клирънс е оценен на 0,025 L/час, нарастващ с телесния обем. Терминалният полуживот е оценен на 10 (+ 6) дни.

Популяционен фармакокинетичен анализ, проведен въз основа на всички налични клинични данни, показва, че разпределянето на динутуксимаб не се променя от възрастта, расата, пола, съпътстващите лекарства (гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2)) и наличието на синдром на нарушена капилярна пропускливост, бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки това наличието на НАСА изглежда повишава клирънса на динутуксимаб с приблизително 60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Динутуксимаб (или мише моноклонално антитяло 14.18) е прилаган при мишки, зайци, плъхове и кучета в схема на еднократно или в многократно прилагане, надвишаващо клинично използваната дозировка. Значимите находки включват свързани с терапията нежелани чернодробни реакции при плъховете (характеризирани се с централобуларна конгестия, анормално делене на клетките, хепатоклетъчна некроза и и периферална венозна/интерлобуларна фиброза), които могат да бъдат свързани с циркулаторни нарушения и промени, показателни за засилена хемопоеза (високо съотношение на ретикулоцитите и или брой на тромбоцитите, повишен целуларитет на хематопоетичните клетки във костния мозък на феморалната и стерналната кост и/или и/или екстрамедуларна хемопоеза в черния дроб и жлъчката). Тези промени са отбелязани като много слаби до слаби по интензивност и се възстановяват или показват тенденция към възстановяване след прекъсване на дозирането. Не са наблюдавани ясни прояви на токсичност в ЦНС.

Фармакологична безопасност

Приложението на Динутуксимаб при маймуни дългопашати макаки е довело до нежелани реакции по отношение на сърдечносъдовата система, състоящи се в умерено повишаване на кръвното налягане (при едно от три животни) и учестен пулса (при две от три животни). Не са наблюдавани преки ефекти върху параметрите на електрокардиограмата или върху респираторната система.

Други

Не са провеждани неклинични изпитвания за оценка на канцерогенния и генотоксичния потенциал на динутуксимаб или неговата репродуктивна токсичност и токсичност на развитието. При мъжки и женски плъхове приложението на динутуксимаб не води до нежелани ефекти върху репродуктивните органи при експозиция най-малко 60 пъти по-висока от клинично наблюдаваната.

Неклиничните данни не показват особен риск за хората, въз основа на проведените до този момент конвенционални проучвания. Тези проучвания подкрепят настоящата схема на прилагане на

динутуксимаб 17,5 mg/m²/ден, приложен за четири последователни дни в продължение на 5 едномесечни курса.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Полисорбат 20 (Е 432)
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

18 месеца

Разреден разтвор

Химичната и физичната стабилност по време на използване са били демонстрирани за 24 часа при стайна температура (под 25 °С).

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне/разреждане изключва рисковете от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето за употреба и условията за съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Относно условията за съхранение след разреждане на лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 5 ml концентрат за инфузионен разтвор

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Точният обем Unituxin концентрат за инфузионен разтвор, необходим за дозата на пациента (вижте точка 4.2), трябва да се инжектира в сак със 100 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %).

Необходимият обем динутуксимаб трябва да се изтегли и инжектира в сак със 100 ml разтвор за инжекции на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %). Разтворът трябва да се смеси чрез внимателно обръщане.

Разреждането трябва да се извършва при асептични условия. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. За срока на годност след разтваряне вж. точка 6.3. Разределеният разтвор за инфузия трябва да се използва в рамките на 24 часа след приготвяне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Обединено кралство
Тел: +44 (0)1932 664884
Факс: +44 (0)1932 573800
Имейл: druginfo@unither.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1022/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от шест месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

Описание	Срок
<p>Неинтервенционално проучване за безопасност след разрешаване за употреба (PASS): за да се оценят в дългосрочен план резултатите за безопасността на динутуксимаб при пациенти с високорисков невробластом (включително на централната и периферната нервна система, съпровождаща органна дисфункция, дългосрочен ефект върху растежа и развитието на ендокринната система, загуба на слуха, кардиотоксичност и данни за преживяемост), заявителят трябва да проведе проучване и да подаде данните от регистъра за безопасност.</p> <p>Протоколът от проучването трябва да се подаде в рамките на 3 месеца, считано от решението на ЕК.</p> <p>Докладът от клиничното проучване трябва да бъде подаден до</p>	<p align="center">06/2029</p>
<p>PASS: За да се охарактеризират по-добре безопасността и имуногенността на Unituxin и въздействието по отношение на експозицията на лекарството, заявителят трябва да проведе и да подаде данните от проучване за безопасност.</p> <p>Докладът от клиничното проучване трябва да бъде подаден до</p>	<p align="center">12/2018</p>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Unituxin 3,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
динутуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml концентрат съдържа 3,5 mg динутуксимаб.
Всеки флакон съдържа 17,5 mg динутуксимаб в 5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хистидин
Полисорбат 20
Натриев хлорид
Вода за инжекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
17,5 mg/5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey, Surrey KT16 9FG

Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1022/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Unituxin 3,5 mg/ml
динутуксимаб
Интравенозно приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

17,5 mg/5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: Информация за потребителя

Unituxin 3,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор динутуксимаб

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

В отделни случаи младите пациенти, приемащи това лекарство, може сами да четат листовката, но обикновено я четат родителите/настойниците. Въпреки това навсякъде в листовката ще се използва обръщението „Вие“.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, които не са описани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Unituxin и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Unituxin
3. Как ще бъде прилаган Unituxin
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Unituxin
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Unituxin и за какво се използва

Какво е Unituxin

Unituxin е лекарство против рак, което съдържа активното вещество динутуксимаб. То принадлежи към група лекарства, наречени „моноклонални антитела“. Действието им наподобява това на естествено произведените в човешкия организъм антитела. Те подпомагат имунната система в насочването към определени клетки, каквито са раковите клетки, като се „слепват“ с тях.

За какво се използва Unituxin

Unituxin се използва за лечение на „високорисков невробластом“ при бебета, деца и юноши на възраст от 12 месеца до 17 години.

Невробластом е вид рак, който се образува от атипични нервни клетки в организма.

Някои невробластоми се класифицират като „високорискови“, ако ракът дава разсейки в различни части на тялото и съдържа определени видове клетки. Високорисковите невробластоми е по-вероятно да се появят отново след лечението.

За да се намали рискът от повторно появяване на рак, Unituxin се прилага в последния етап на лечението за премахване на малки части от рака, които все още могат да присъстват, след като е отговорил на химиотерапия, хирургия и автоложна (чрез собствено донорство) трансплантация на кръвни клетки.

Как действа Unituxin

Unituxin разпознава и се прикрепва към „мишена“ от клетъчната повърхност, наречена „GD2“ (дисialogанглиозид). GD2 се открива на повърхността на невробластомните клетки. След като Unituxin се свърже с GD2 на раковите клетки, имунната система на пациента започва да атакува тези клетки и да ги убива.

Показано е, че Unituxin забавя прогресията или рецидив на болестта и увеличава преживяемостта.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Unituxin

Не приемайте Unituxin, ако:

- сте алергични към динутуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен динутуксимаб.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Unituxin, ако:

- някога сте получавали припадъци (гърчове);
- страдате от чернодробно заболяване;
- имате намален брой червени кръвни телца или тромбоцити в кръвта – откриват се чрез кръвни изследвания;
- имате дихателни проблеми като задух в покой;
- страдате от бъбречно заболяване;
- имате инфекциозно заболяване.

Ако някое от горезброените се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Unituxin.

Може да забележите някой от следните симптоми, когато за първи път Ви бъде приложен Unituxin, както и в курса на лечението:

- **Алергични реакции, които могат да бъдат тежки (анафилактични реакции) или други реакции при инфузия** – незабавно съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите каквато и да е реакция по време на или след инфузията. Следните реакции са много чести (засягат повече от 1 на 10 души): проявите на алергична реакция могат да включват кожен обрив, уртикария, оток по лицето или в гърлото, замаяност, учестен пулс и сърцебиене (палпитации), задух и дихателни затруднения, висока температура, гадене, болки в ставите. Подлежите на стриктно медицинско наблюдение за тези прояви, докато получавате лекарството. Ще Ви бъде даден антихистаминово лекарство, което помага да се предотвратят алергичните реакции.
- **Синдром на нарушена капилярна пропускливост** поради пропускане на кръвни съставки през стените на малките кръвоносни съдове – може да причини бърза поява на отоци по ръцете, краката или други части от тялото, бързо спадане на кръвното налягане, прималвяване и дихателни затруднения;
- **Болка** – съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако изпитате болка. Това се среща много често по време на лечение (засяга повече от 1 на 10 души). Ще Ви бъдат дадени болкоуспокояващи лекарства (като парацетамол, ибупрофен, морфин), за да се предотврати или намали болката. Вижте точка 4 за повече информация относно страничните реакции на болка.

- **Ниско кръвно налягане** – може да доведе до виене на свят или прималвяване;
- **Проблеми със очите**– съобщете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите каквито и да е проблеми с очите или промени в зрението.
- **Инфекции на кръвта**– съобщете на Вашия лекар, ако забележите повишена температура, втрисане, прилошаване или замайване.
- **Неврологични проблеми** – може да усетите изтръпване, мравучкане или парене в дланите, ходилата, краката или ръцете, намалена сетивност или слабост при движение (периферна невропатия).

Вижте в точка 4 пълния списък на познатите нежелани реакции.

Изследвания и прегледи

Вашият лекар ще провежда кръвни изследвания и може да провежда очни прегледи, докато приемате това лекарство.

Други лекарства и Unituxin

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате в момента, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарствата без рецепта, както и билковите препарати.

По-конкретно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако наскоро сте приемали:

- лекарства, наречени „кортикостероиди“ – те могат да окажат влияние върху активността на имунната Ви система, което е важно за действието на Unituxin.
- „интравенозен имуноглобулин“ – не трябва да приемате това лекарство две седмици преди лечението с Unituxin и най-малко една седмица след приключване на лечебния курс.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Unituxin.

Бременност

- Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде дадено това лекарство.
- Ако е възможно да забременеете и не използвате контрацепция, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде дадено това лекарство.
- Препоръчва се да се използва контрацепция в продължение на 6 месеца след прекратяване на лечението с това лекарство.

Кърмене

- Ако кърмите, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде дадено това лекарство.
- Не трябва да кърмите, докато трае лечението с това лекарство. Това се налага, тъй като няма данни дали лекарството може да преминава в кърмата. Препоръчителният времеви интервал между прекратяването на лечението и кърменето е 6 месеца.

Шофиране и работа с машини

Unituxin има много нежелани реакции, което ще се отрази върху способността за шофиране и работа с машини

Unituxin съдържа натрий

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как ще бъде прилаган Unituxin

Unituxin ще Ви се дава от Вашия лекар или медицинска сестра по време на болничния Ви престой. Лекарството се прилага чрез инфузия на капки в една от вените Ви („интравенозна инфузия“).

Unituxin се използва с три други лекарства:

- Изотретиноин
- Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF)
- Интерлевкин-2 (IL-2)

Тези лекарства ще Ви се дават в продължение на шест лечебни курса. Всеки курс на лечение ще бъде с продължителност от 1 месец. Няма да получавате всички лекарства във всеки курс на лечение.

Колко лекарство се прилага

Unituxin ще Ви се дава в пет от шестте курса на лечение. Препоръчителната доза е 17,5 mg/m². Вашият лекар ще определи дозата Ви въз основа на телесната площ.

По време на лечебните курсове (месеци) 1, 3 и 5

- Unituxin се прилага чрез венозна инфузия – за около 10 часа дневно в продължение на четири дни.
- Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) се прилага чрез подкожно инжектиране или чрез венозна инфузия, всеки ден в продължение на 14 дни.
- Изотретиноин се приема през устата през последните 14 дни от всеки лечебен курс.

По време на лечебните курсове (месеци) 2 и 4

- Unituxin се прилага чрез венозна инфузия – за около 10 часа дневно в продължение на четири дни.
- Интерлевкин-2 (IL-2) се прилага чрез венозна инфузия в продължение на четири поредни дни (непрекъсната инфузия) – през първите 4 дни на първата седмица и първите 4 дни на втората седмица на всеки лечебен курс.
- Изотретиноин се приема през устата през последните 14 дни от всеки лечебен курс.

По време на лечебен курс (месец) 6

- Ще Ви се дава само изотретиноин за приемане през устата.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви преглеждат по време на инфузията и след това. За да се намали рискът от нежелани реакции, Вашият лекар може да удължи времето на инфузията на Unituxin до 20 часа. Ако имате допълнителни въпроси относно прилагането на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство, което се дава с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някой от следните симптоми:

- Каквато и да е алергична реакция или реакция на инфузията – симптомите могат да включват кожен обрив, копривна треска, оток на лицето или в гърлото, виене на свят, учестен пулс или сърцебиене (палпитации), задух и дихателни затруднения, висока температура, гадене, болки в ставите;
- Бърза поява на отоци по ръцете, краката и други части от тялото, бързо спадане на кръвното налягане, замаяност и дихателни затруднения (Синдром на нарушена капилярна пропускливост);
- Всякакъв вид болка: в стомаха, гърлото, гърдния кош, лицето, ръцете, стъпалата, краката или ръцете (като скованост, изтръпване или парене), гърба, врата, ставите, костите, мускулите, устата, очите, гениталиите.

Тези реакции са много чести (засягат повече от 1 на 10 души):

Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

Други нежелани реакции, които може да получите от това лекарство, включват:

Много чести нежелани реакции (засягат повече от 1 на 10 души):

- кашлица;
- сърбеж;
- загуба на апетит;
- диария, повръщане;
- ниско кръвно налягане, което може да ви накара да почувствате замаяност или слабост, или високо кръвно налягане;
- отклонения в кръвните изследвания, като намален брой тромбоцити, червени или бели кръвни телца, ниски нива на албумин – причиняват отоци и усещане за слабост и умора, нарушена чернодробна функция, ниски стойности на натрий, калций, фосфати или високи стойности на глюкоза.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат не повече от 1 на 10 души):

- загуба на тегло, повишаване на теглото;
- втрисане;
- главоболие;
- чувство на умора, раздразнителност;
- констипация, кръв в изпражненията;
- увреждане на нервите на цялото тяло, което може да повлияе върху движението;
- замъглено зрение, чувствителност към светлината, разширени зеници;
- невъзможност за уриниране, кръв или белтък в урината;
- повишен риск от инфекции, особено от изделието, с което се прилага лекарството, кръвта или чревни инфекции;
- кожни проблеми на мястото на поставяне на инжекцията, обрив със ситни червени пъпки;
- отклонения в кръвните изследвания, като например ниски стойности на магнезий, кръвната захар, високи нива на киселини или креатинин.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат не повече от 1 на 100 души):

- зеници с различна големина;
- течност в белите дробове или гърдния кош;
- бъбречна недостатъчност;
- повишена функция на щитовидната жлеза;
- серумна болест – състояние, наподобяващо алергия;
- нарушения на сърдечния ритъм;
- оток на задната част на мозъка (синдром на постериорна обратима енцефалопатия) - симптомите могат да включват високо кръвно налягане, главоболие, припадъци, промени в зрението или поведението, сънливост или отпадналост;

- атипичен хемолитично-уремичен синдром (aHUS) - заболяване, което засяга кръвоносната система и бъбреците – симптомите могат да включват грипopodobни симптоми, които не изчезват, объркване, летаргия, загуба на апетит или тъмно оцветяване на урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате за нежеланите реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Unituxin

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Химичната и физичната стабилност по време на използване са били демонстрирани при стайна температура (под 25 °C). От микробиологична гледна точка готовият разтвор трябва да се използва незабавно.

Не използвайте това лекарство, ако забележите неразтворени частици или обезцветяване преди приложението.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар или медицинска сестра ще изхвърлят лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Unituxin

- Активното вещество е динутуксимаб. Всеки флакон съдържа 17,5 mg динутуксимаб в 5 ml. Всеки ml концентрат съдържа 3,5 mg динутуксимаб.
- Другите съставки са хистидин, полисорбат 20 (E 432), натриев хлорид и вода за инжекции. Вижте в точка 2 допълнителна информация за съдържанието на натрий.

Как изглежда Unituxin и какво съдържа опаковката

Unituxin е бистър, безцветен разтвор за инфузия, доставен в прозрачен стъклен флакон. Една картонена опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Тел: +44 (0)1932 664884
Факс: +44 (0)1932 573800
Имейл: druginfo@unither.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения. Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Дозировка и начин на приложение

Unituxin е предназначен само за болнична употреба и трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в областта на онкологичните заболявания. Продуктът трябва да се прилага от медицински специалисти с опит в овладяването на остри алергични реакции, включително анафилаксия, в среда, където има готовност за спешна реанимация.

Дозировка

Unituxin трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на пет лечебни курса, при дневна доза 17,5 mg/m². Прилага се в дни 4 – 7 на лечебни курсове 1,3 и 5 (всеки от които трае приблизително 24 дни) и в дни 8 – 11 на курсове 2 и 4 (всеки от които трае приблизително 28 дни).

Терапевтичният режим се състои от динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин, прилагани в продължение на шест последователни лечебни курса. Пълният схема на прилагане е описан в Таблица 1 и Таблица 2.

Таблица 1: Схема на прилагане за Unituxin, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и изотретиноин за лечебни курсове 1,3 и 5

Ден	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Динутуксимаб ²				X	X	X	X								
Изотретиноин ³											X	X	X	X	X

¹Гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF): 250 µg/m²/ден, приложено или чрез подкожна инжекция (силно препоръчително), или чрез интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

²Динутуксимаб: 17,5 mg/m²/ден, приложено чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 – 20 часа.

³Изотретиноин: при телесно тегло над 12 kg: 80 mg/m², приложено перорално два пъти дневно до обща доза от 160 mg/m²/ден. За телесно тегло под 12 kg: 2,67 mg/kg, приложено перорално два пъти дневно до обща дневна доза 5,33 mg/kg/ден (дозата се закръглява до най-близките 10 mg).

Таблица 2: Схема на дозиране за Unituxin и интерлевкин-2 (IL-2) за лечебни курсове 2 и 4. Схема на дозиране за изотретиноин.

Ден	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
Интерлевкин-2 (IL-2) ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Динутуксимаб ²								X	X	X	X		
Изотретиноин ³													X

¹Интерлевкин-2 (IL-2): 3 MIU/m²/ден, приложено чрез бавна интравенозна инфузия в продължение на 96 часа в дни 1 – 4 и 4,5 MIU/m²/ден в дни 8 – 11.

²Динутуксимаб: 17,5 mg/m²/ден, приложено чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 – 20 часа.

³Изотретиноин: при телесно тегло над 12 kg: 80 mg/m², приложено перорално два пъти дневно до обща доза от 160 mg/m²/ден. За телесно тегло под 12 kg: 2,67 mg/kg, приложено перорално два пъти дневно до обща дневна доза от 5,33 mg/kg/ден (дозата се закръглява до най-близките 10 mg).

Преди началото на всеки лечебен курс вижте в Таблица 3 списък с критерии, които трябва да бъдат изпълнени.

Таблица 3: Клинични критерии, които трябва да бъдат изпълнени преди началото на всеки курс на лечение с Unituxin.

Токсичност, свързана с централната нервна система (ЦНС)	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато токсичността в ЦНС се понижи до първа степен или бъде преодоляна, и/или до овладяване на гърча. 	
Чернодробна дисфункция	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на първия лечебен курс се отлага, докато стойността на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) е 5 пъти по-ниска от горната граница на норма (ГН). Началото на лечебни курсове 2 – 6 се отлага, докато АЛАТ падне под 10 пъти ГН. 	
Тромбоцитопения	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато броят на тромбоцитите е най-малко 20 000/μL. Ако пациентът е с метастази в ЦНС, началото на лечебния курс се отлага и се прилага трансфузия на тромбоцитна маса с цел поддържане на брой на тромбоцитите най-малко 50 000/μL. 	
Респираторна дисфункция	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато диспнеята в покой бъде овладяна, и/или докато периферната кислородна сатурация на стаен въздух не достигне най-малко 94%. 	
Бъбречна дисфункция	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато креатининовият клирънс или скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не достигне най-малко 70 ml/min/1,73 m². 	
Системна инфекция или сепсис	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на лечебния курс се отлага, докато системната инфекция или сепсис бъдат овладени. 	
Левкопения	
<ul style="list-style-type: none"> Началото на първия лечебен курс се отлага, докато абсолютният брой на фагоцитите (APC) не достигне най-малко 1000/μL. 	

В допълнение към горните критерии, функциите на сърдечно-съдовата система на пациента също трябва да бъдат подложени на клинична оценка.

Промяна на дозата

В Таблица 4 са дадени указания за промяна на дозата за динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2). Ако пациентите отговарят на критерии за спиране на тези медикаменти, лечението може да бъде продължено с изотретиноин, съгласно клиничните показания.

Таблица 4: Указания за промяна на дозата за овладяване на нежелани реакции, възникващи по време на терапията, при приложение на динутуксимаб в комбинация с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), интерлевкин-2 (IL-2) и изотретиноин.

Алергични реакции	
<i>Степен 1 или 2</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Намалете скоростта на инфузията на 0,875 mg/m²/h. Приложете поддържащи мерки.

След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Продължете инфузията с първоначалната скорост. При лоша поносимост намалете скоростта на 0,875 mg/m²/h.
Степен 3 или 4	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Незабавно преустановете динутуксимаб и интравенозното приложение на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). • Приложете поддържащи мерки.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Ако проявите и симптомите бъдат овладени бързо с гореописаните мерки, инфузията на динутуксимаб може да бъде продължена при скорост 0,875 mg/m²/h. • Не продължавайте инфузията на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) до следващия ден. • Продължаване на лечението с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF): започнете на следващия ден с прилагане на 50% от дозата, и ако се понесе добре, пълната доза на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) може да се дава след приключване на прилагането на динутуксимаб за съответния лечебен курс. • Продължаване на лечението с интерлевкин-2 (IL-2): започнете на следващия ден с прилагане на 50% от дозата и продължете до края на курса. • Ако симптомите се появят отново след добавяне на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) преустановете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) и динутуксимаб. • Ако на следващия ден симптомите бъдат овладени, продължете динутуксимаб при поносима скорост без гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Повторна поява на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) за целия ден. • Ако през този ден симптомите бъдат овладени, на следващия ден продължете с премедикация в отделението за интензивно лечение.
Последващи курсове на лечение	Поддържайте поносимата скорост на инфузия на динутуксимаб за всички последващи курсове на лечение с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Анафилаксия	
Степен 3 или 4	
	<ul style="list-style-type: none"> • Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Синдром на нарушена капилярна пропускливост	
Степен 3 (тежка)	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и интравенозното приложение на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). • Приложете поддържащи мерки.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Продължете инфузията на динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h. • Продължете приложението на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) на следващия ден с 50% от дозата до последната доза динутуксимаб за този курс.

Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> Ако пациентът е понесъл добре 50% от дозата на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2), започнете с тази доза и динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h. Ако се понася добре, на следващия ден увеличете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) до цялата доза. Ако гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF). Ако интерлевкин-2 (IL-2) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с интерлевкин-2 (IL-2).
Степен 4 (животозастрашаваща)	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) за този курс на лечение. Приложете поддържащи мерки.
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> Ако синдромът на нарушена капилярна пропускливост се е появил по време на курс на лечение с интерлевкин-2 (IL-2), заместете с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) за останалите 2 курса на лечение с интерлевкин-2 (IL-2). Ако синдромът на нарушена капилярна пропускливост се е проявил по време на курс на лечение с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF), прилагайте само динутуксимаб за всички останали курсове на лечение с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF).
Хипонатриемия	
<i>Степен 4 (животозастрашаваща) - < 120 mmol/L въпреки подходящо управление на течностите</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Хипотония	
<i>Симптоматично и/или систолично кръвно налягане под 70 mmHg или понижаване с повече от 15% под долната граница</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и интравенозното приложение на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). Приложете поддържащи мерки.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Продължете инфузията на динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h. Ако кръвното налягане остане стабилно поне 2 часа, продължете приложението на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). Ако кръвното налягане остане стабилно най-малко 2 часа след продължаването на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2), увеличете скоростта на инфузия на динутуксимаб на 1,75 mg/m²/h.
Повторна поява на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). След стабилизиране на кръвното налягане продължете динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> Ако кръвното налягане остане стабилно, на следващия ден продължете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) с 50% от дозата.

	<ul style="list-style-type: none"> • Започнете с 50% от дозата на гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) при приложение с динутуксимаб. В случай че се понася добре, увеличете до цялата доза за остатъка от лечебния курс. • Ако гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращият фактор (GM-CSF) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб за остатъка от лечебния курс. • Ако интерлевкин-2 (IL-2) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб за остатъка от лечебния курс.
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> • Започнете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) с 50% от дозата и при добра поносимост увеличете до цялата доза на следващия ден. • Ако гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF). • Ако интерлевкин-2 (IL-2) не се понася добре при 50% от дозата, прилагайте само динутуксимаб до края на лечебните курсове с интерлевкин-2 (IL-2).
Неврологични нарушения на зрението	
<i>Разширени зеници със забавен зеничен рефлекс</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Прилагайте динутуксимаб при скорост 0,875 mg/m²/h и продължете гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Повторна поява на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2) за останалите курсове на лечение.
Последващи курсове на лечение	<ul style="list-style-type: none"> • Ако отклоненията останат стабилни или се подобрят, преди следващия курс на лечение, приложете динутуксимаб със скорост 0,875 mg/m²/h и цялата доза гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2). • Ако поносимостта е добра и не настъпи влошаване на симптомите, за всички последващи курсове на лечение приложете динутуксимаб със скорост 1,75 mg/m²/h. • Ако симптомите се върнат, преустановете динутуксимаб, гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерлевкин-2 (IL-2) за останалите курсове на лечение.
Серумна болест	
<i>Степен 4 (животозастрашаваща)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Системна инфекция или сепсис	
<i>Степен 3 или 4</i>	
Начало на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2) за остатъка от курса.
След овладяване на симптомите	<ul style="list-style-type: none"> • Преминете към следващите планирани лечебни курсове с динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Болка	
<i>Степен 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).

Периферна невропатия	
<i>Степен 2 периферна моторна невропатия</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
<i>Степен 3 (сензорни промени за повече от 2 седмици, обективна моторна слабост) или степен 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).
Атипичен хемолитично-уремичен синдром	
	<ul style="list-style-type: none"> Трайно преустановете динутуксимаб и гранулоцит/макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) или интерлевкин-2 (IL-2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Unituxin при деца на възраст до 12 години все още не са установени.

Начин на приложение

Unituxin не трябва да се прилага като единична интравенозна или болус инжекция.

Той трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 10 часа. Инфузията започва със скорост на дозата 0,875 mg/m²/h и продължава с тази скорост 30 минути. След това скоростта се увеличава на 1,75 mg/m²/h и при добра поносимост продължава така до края на инфузията. Времетраенето на инфузията може да се удължи до 20 часа, за да се сведат до минимум нежеланите инфузионни реакции които не дават адекватен отговор на други поддържащи мерки. След 20 часа инфузията задължително трябва да се спре, дори ако цялата доза не може да бъде приложена за това време.

Преди началото на всяка инфузия, винаги трябва да се обмисля възможността за премедикация.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.бот кратката характеристика на продукта.

Противопоказания

Свръхчувствителност (Степен 4) към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1от кратката характеристика на продукта.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алергични реакции

Премедикация с антихистаминови средства (напр. хидроксизин или дифенхидрамин) се прилага чрез интравенозна инжекция приблизително 20 минути преди началото на всяка инфузия на динутуксимаб. Препоръчително е при необходимост антихистаминов лекарствен продукт да се прилага на всеки 4 – 6 часа по време на инфузията на динутуксимаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията в продължение на 4 часа след приключване на инфузията с Unituxin.

Епинефрин (адреналин) и хидрокортизон за интравенозно приложение трябва да бъдат на разположение до леглото на пациента по време на приложението на динутуксимаб за овладяване на животозастрашаващи алергични реакции. Препоръчително е лечението на такива реакции да включва хидрокортизон, приложен интравенозно чрез болус, при необходимост на всеки 3-5 минути в съответствие с клиничния отговор.

В зависимост от тежестта на алергичната реакция, скоростта на инфузията трябва да се намали или лечението да се преустанови.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Синдром на нарушена капилярна пропускливост е по-вероятно да възникне, когато динутуксимаб се прилага едновременно с интерлевкин-2 (IL-2). Препоръчва се перорално приложение на метолазон или интравенозно приложение на фуросемид при необходимост на всеки 6-12 часа. В зависимост от клиничния отговор, при необходимост трябва да се използват допълнителен кислород, подпомагане на дишането и заместителна терапия с албумин.

Характерни симптоми и признаци включват хипотония, генерализиран оток, асцит, диспнея, белодробен оток и остра бъбречна недостатъчност, свързана с хипоалбуминемия и хемоконцентрация.

Болка

Силна болка (степен 3 или 4) най-често се появява по време на първия 4-дневен курс с динутуксимаб, като често утихва с времето и последващите курсове.

При силна болка, скоростта на инфузия на Unituxin трябва да се намали до 0,875 mg/m²/час. Unituxin трябва да се преустанови, ако болката не се контролира адекватно, въпреки намаляването на скоростта на инфузия и прилагането на максимални поддържащи мерки.

Парацетамол се прилага перорално 20 минути преди началото на всяка инфузия на динутуксимаб и при необходимост се повтаря на всеки 4 – 6 часа. При едновременно приложение с интерлевкин-2 (IL-2) се препоръчва редовен прием на всеки 4 – 6 часа. Ако се налага поради персистираща болка, може да се приложи ибупрофен перорално на всеки 6 часа между дозите парацетамол. Ибупрофен не бива да се прилага в случай на доказана тромбоцитопения, кръвоизлив или бъбречна дисфункция.

Препоръчва се прилагане чрез интравенозна инфузия на опиоид като морфинов сулфат преди всяка инфузия на динутуксимаб, като интравенозната инфузия на опиоид продължава през цялото време на терапията и приключва 2 часа след края ѝ. При необходимост се препоръчва прилагането чрез интравенозни болус инжекции на допълнителни дози опиоид за облекчаване на болката до веднъж на всеки 2 часа по време на инфузията на динутуксимаб. Ако поносимостта към морфин не е добра, може да се използват фентанил или хидроморфон.

Лидокаин може да бъде прилаган чрез интравенозна инфузия (2 mg/kg в 50 ml натриев хлорид от 0,9%) в рамките на 30 минути преди началото на всяка инфузия на динутуксимаб, като интравенозната инфузия на лидокаин продължава при 1 mg/kg/h до 2 часа след приключване на терапията. Инфузията на лидокаин трябва да се прекъсне, ако пациентът започне да изпитва виене на свят, периорално изтръпване или тинитус.

Габапентин може да се прилага при започване на премедикация с морфин, в перорални дози 10 mg/kg/ден. След това при необходимост дозата може да се увеличи (максимум до 60 mg/kg/ден или 3600 mg/ден) за овладяване на болката.

Ниско кръвно налягане

В рамките на един час преди инфузията на динутуксимаб, интравенозно се прилага инжекционен разтвор (10 ml/kg) на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако възникне ниско кръвно налягане, това може да се повтори, или съгласно клиничните показания да се пристъпи към интравенозно прилагане на албумин или еритроцитна маса. Препоръчително е също и прилагането при необходимост на вазопресорна терапия за постигане на адекватно перфузионно налягане.

Неврологични нарушения на зрението

Могат да възникнат нарушения на зрението, особено при повторни курсове на лечение. Обикновено тези промени отшумяват с течение на времето. Пациентите трябва да преминат очен преглед преди началото на терапията и да бъдат наблюдавани за промени в зрението.

Чернодробна дисфункция

По време на имунотерапия с динутуксимаб се препоръчва редовно наблюдение на чернодробната функция.

Системни инфекции

Обикновено пациентите имат поставен централен венозен катетър in situ и като следствие от предишна автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) вероятно са с отслабен имунитет по време на терапията, което води до риск от възникване на системна инфекция. Пациентите не трябва да имат данни за системна инфекция, а всяка установена инфекция трябва да бъде овладяна преди началото на терапията.

Отклонения при лабораторните тестове

Съобщени са електролитни нарушения при пациенти, които получават Unituxin. Електролитите трябва да се следят ежедневно по време на лечение с Unituxin.

Атипичен хемолитично-уремичен синдром

Съобщава се за атипичен хемолитично-уремичен синдром при липса на документирана инфекция и водещ до бъбречна недостатъчност, електролитни нарушения, анемия и хипертония. Трябва да бъдат приложени поддържащи мерки, включително контрол на състоянието на хидратация, електролитните нарушения, хипертонията и анемията.

Прием на натрий

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че практически не съдържа натрий.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба