

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dinutuximabum 3,5 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje 17,5 mg dinutuximabum v 5 ml.

Dinutuximab je chimerická humánní/myší monoklonální protilátka, která je produkována v buněčné linii myších myelomových buněk (Sp2/0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 17,2 mg sodíku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Unituxin je indikován k léčbě vysoce rizikového neuroblastomu u pacientů ve věku od 12 měsíců do 17 let, kteří již absolvovali indukční chemoterapii (a vykazali alespoň částečnou odpověď), po ní myeloablativní terapii a autologní transplantaci krvetvorných buněk (ASCT). Podává se v kombinaci s faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), interleukinem 2 (IL-2) a isotretinoinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Unituxin je určen pouze k aplikaci v nemocnicích a musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s onkologickou léčbou. Přípravek musí podat zdravotník schopný řešit závažné alergické reakce včetně anafylaxe, a to v prostředí, kde lze okamžitě zajistit úplné resuscitační služby.

Dávkování

Unituxin se podává intravenózní infuzí v pěti cyklech v denní dávce 17,5 mg/m². Podává se 4.–7. den 1., 3. a 5. cyklu (každý cyklus trvá přibližně 24 dní) a 8.–11. den 2. a 4. cyklu (každý cyklus trvá přibližně 28 dní).

Léčebný režim se skládá z dinutuximabu, GM-CSF, IL-2 a isotretinoinu; podává se po šest po sobě jdoucích cyklů. Úplný režim dávkování je uveden v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1: 1., 3. a 5. cyklus podávání – Unituxin, GM-CSF a isotretinoin

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

¹ Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF): 250 µg/m²/den, podává se buď subkutánní injekcí (důrazně doporučená varianta), nebo intravenózní infuzí po dobu 2 hodin.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/den, podává se intravenózní infuzí po dobu 10–20 hodin.

³ Isotretinoin: pro pacienty s tělesnou hmotností nad 12 kg: 80 mg/m², podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 160 mg/m²; pro pacienty s tělesnou hmotností do 12 kg: 2,67 mg/kg, podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 5,33 mg/kg (zaokrouhlete dávku nahoru na desítky mg).

Tabulka 2: 2. a 4. cyklus podávání – Unituxin a IL-2; 2., 4. a 6. cyklus podávání – isotretinoin

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

¹ Interleukin-2 (IL-2): Podávejte kontinuální intravenózní infuzí po dobu 96 hodin, 3 MIU/m²/den 1.-4. den a 4,5 MIU/m²/den 8.-11. den.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/den, podává se intravenózní infuzí po dobu 10–20 hodin.

³ Isotretinoin: pro pacienty s tělesnou hmotností nad 12 kg: 80 mg/m², podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 160 mg/m²; pro pacienty s tělesnou hmotností do 12 kg: 2,67 mg/kg, podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 5,33 mg/kg (zaokrouhlete dávku nahoru na desítky mg).

Před začátkem každého cyklu proveďte kontrolu všech kritérií podle tabulky 3.

Tabulka 3: Klinická kritéria, která je nutno zkontrolovat před každým cyklem Unituxinu

Toxicita pro centrální nervový systém (CNS)
Odložte zahájení cyklu, dokud se CNS toxicita nezmírní na stupeň 1 nebo nevymizí a/nebo dokud záchvaty nejsou dostatečně pod kontrolou.
Jaterní dysfunkce
Odložte zahájení prvního cyklu, dokud hladina alaninaminotransferázy (ALT) neklesne pod 5x horní hranice normálu (ULN). Odložte zahájení 2.-6. cyklu, dokud hladina ALT neklesne pod 10x ULN.
Trombocytopenie
- Odložte zahájení cyklu, dokud počet trombocytů není alespoň 20 000/µl. - Pokud má pacient metastázy v CNS, odložte zahájení cyklu a podejte transfúzi trombocytů tak, aby jejich počet činil alespoň 50 000/µl.
Respirační dysfunkce
Odložte zahájení cyklu, dokud se dušnost v klidu nevyřeší a/nebo periferní saturace kyslíkem není alespoň 94 % při běžné atmosféře.
Ledvinová dysfunkce
Odložte zahájení cyklu, dokud clearance kreatininu nebo glomerulární filtrace (GFR) není alespoň 70 ml/min/1,73 m².
Systémová infekce nebo sepse
Odložte zahájení cyklu, dokud se systémová infekce nebo sepse nevyřeší.
Leukopenie
Odložte zahájení prvního cyklu, dokud absolutní počet fagocytů (APC) není alespoň 1000/µl.

Kromě výše uvedených kritérií musí lékař kriticky posoudit kardiovaskulární funkce pacienta.

Úprava dávky

Pokyny k úpravám dávky dinutuximabu, GM-CSF a IL-2 viz tabulka 4. Pokud pacient splní kritéria k přerušení léčby těmito přípravky, může stále užívat isotretinoin dle klinické indikace.

Tabulka 4: Pokyny k úpravám dávky při nežádoucích účincích léčby dinutuximabem v kombinaci s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem

Alergické reakce	
<i>Stupeň 1 nebo 2</i>	
Nástup příznaků	• Snižte rychlost infuze na 0,875 mg/m²/h. • Zajistěte podpurná opatření (viz bod 4.4).
Po odeznění	• Pokračujte v infuzi původní rychlostí. Pokud není tolerována, snižte rychlost na 0,875 mg/m²/h.
<i>Stupeň 3 nebo 4</i>	
Nástup příznaků	• Okamžitě přerušte podávání dinutuximabu a i.v. léčbu GM-CSF nebo IL-2. • Zajistěte podpurná opatření (viz bod 4.4).
Po odeznění	• Pokud potíže po výše uvedených opatřeních rychle odezní, v infuzi dinutuximabu lze pokračovat rychlostí 0,875 mg/m²/h. • GM-CSF nebo IL-2 podávejte až další den. • V cyklech s podáváním GM-CSF podávejte tento přípravek od následujícího dne v 50% množství, a pokud je tolerováno, lze se vrátit k plné dávce po podání veškerého dinutuximabu v daném cyklu. • V cyklech s podáváním IL-2 podávejte tento přípravek od následujícího dne v 50% množství až do konce cyklu. • Pokud se potíže po obnovení podávání GM-CSF nebo IL-2 vrátí, vysad'te GM-CSF nebo IL-2 a dinutuximab. • Pokud potíže vymizí v následující den, pokračujte v podávání dinutuximabu tolerovanou rychlostí, ale bez GM-CSF a IL-2.
Recidiva	• V daný den už nepodávejte dinutuximab ani GM-CSF (nebo IL-2). • Pokud potíže v týž den vymizí, pokračujte od dalšího dne s premedikací na JIP (viz bod 4.4).
Další cykly	• Tolerovanou rychlost infuze dinutuximabu použijte při všech dalších cyklech s GM-CSF nebo IL-2.
Anafylaxe	
<i>Stupeň 3 nebo 4</i>	
	• Trvale vysad'te dinutuximab a GM-CSF nebo IL-2
Syndrom kapilárního úniku	
<i>Stupeň 3 (těžký)</i>	
Nástup příznaků	• Přerušte podávání dinutuximabu a i.v. léčbu GM-CSF nebo IL-2. • Zajistěte podpurná opatření (viz bod 4.4).
Po odeznění	• Pokračujte v infuzích dinutuximabu rychlostí 0,875 mg/m²/h. • Pokračujte v podáváním GM-CSF nebo IL-2 následující den s 50% dávkou, a to až do poslední dávky dinutuximabu v daném cyklu.
Další cykly	• Pokud pacient toleruje 50% dávku GM-CSF nebo IL-2, začněte touto dávkou a s rychlostí dinutuximabu 0,875 mg/m²/h. Pokud je tento režim tolerován, zvýšte další den dávku GM-CSF nebo IL-2 na plnou. • Pokud 50% dávka GM-CSF tolerována není, po zbývajících cyklech GM-CSF podávejte jen dinutuximab samotný. • Pokud IL-2 není tolerován v 50% dávce, po zbývajících cyklech IL-2 ho nahrad'te GM-CSF.
<i>Stupeň 4 (život ohrožující)</i>	
Nástup příznaků	• Na zbytek cyklu vysad'te dinutuximab i GM-CSF nebo IL-2. • Zajistěte podpurná opatření (viz bod 4.4).

Další cykly	• Pokud se během podávání IL-2 objeví syndrom kapilárního úniku, nahraďte IL-2 v dalších cyklech pomocí GM-CSF. • Pokud se během podávání GM-CSF objeví syndrom kapilárního úniku, v dalších cyklech s GM-CSF podávejte dinutuximab samotný.
Hyponatrémie	
<i>Stupeň 4 (život ohrožující) – < 120 mmol/l přes odpovídající doplňování tekutin</i>	
	• Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Hypotenze	
<i>Vznik symptomatických potíží a/nebo pokles systolického krevního tlaku pod 70 mm Hg nebo o více než 15 % pod hodnotu při zahájení léčby</i>	
Nástup příznaků	• Přerušete podávání dinutuximabu a i.v. léčbu GM-CSF nebo IL-2. • Zajistíte podpurná opatření (viz bod 4.4).
Po odeznění	• Pokračujte v infuzích dinutuximabu rychlostí 0,875 mg/m²/h. • Pokud krevní tlak zůstává stabilní nejméně 2 hodiny, pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2. • Pokud zůstává stabilní nejméně 2 hodiny po obnovení dávky GM-CSF nebo IL-2, zvýšte rychlost infuze dinutuximabu na 1,75 mg/m²/h.
Recidiva	• Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2. • Jakmile se tlak stabilizuje, pokračujte v podání dinutuximabu rychlostí 0,875 mg/m²/h.
Po odeznění	• Pokud krevní tlak zůstává stabilní, pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2 následující den s 50% dávkou. • Začněte GM-CSF nebo IL-2 podávat na 50% dávce, pokud je podáván s dinutuximabem. Pokud bude tento režim tolerován, zvýšte na plnou dávku a tu ponechte po zbytek cyklu. • Pokud 50% dávka GM-CSF tolerována není, po zbytek cyklu podávejte jen dinutuximab samotný. • Pokud 50% dávka IL-2 tolerována není, po zbytek cyklu podávejte jen dinutuximab samotný.
Další cykly	• Začněte GM-CSF nebo IL-2 podávat na 50% dávce, pokud je tolerována, zvýšte následující den na plnou dávku. • Pokud 50% dávka GM-CSF tolerována není, po zbývajících cyklech GM-CSF podávejte jen dinutuximab samotný. • Pokud IL-2 není tolerován v 50% dávce, po zbývajících cyklech IL-2 ho nahraďte GM-CSF.
Poruchy oka neurologické	
<i>Rozšířené zornice a pomalý zornicový reflex</i>	
Nástup příznaků	• Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Po odeznění	• Podávejte dinutuximab v dávce 0,875 mg/m²/h a pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2.
Recidiva	• Na zbývajících cyklech vysadte dinutuximab, GM-CSF i IL-2.
Další cykly	• Pokud se abnormalita do příštího cyklu stabilizuje nebo zlepší, podávejte dinutuximab v dávce 0,875 mg/m²/h a plnou dávku GM-CSF nebo IL-2. • Pokud je tento režim tolerován bez zhoršení potíží, podávejte v dalších cyklech dinutuximab rychlostí 1,75 mg/m²/h. • Pokud se potíže vrátí, na zbývajících cyklech vysadte dinutuximab, GM-CSF i IL-2.
Sérová nemoc	
<i>Stupeň 4 (život ohrožující)</i>	
	• Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Systémová infekce nebo sepse	
<i>Stupeň 3 nebo 4</i>	
Nástup příznaků	• Na zbytek cyklu vysadte dinutuximab i GM-CSF nebo IL-2.

Po odeznění	Pokračujte v podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2 dalšími cykly podle plánu.
Bolest	
<i>Stupeň 4</i>	
	Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Periferní neuropatie	
<i>Periferní motorická neuropatie 2. stupně</i>	
	Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
<i>Stupeň 3 (senzorické změny po více než 2 týdny, objektivní motorická slabost) nebo stupeň 4</i>	
	Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Atypický hemolyticko-uremický syndrom	
	Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Unituxin u dětí ve věku do 12 měsíců nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Unituxin se nesmí aplikovat jako nitrožilní injekce nebo bolus.

Unituxin se podává intravenózní infúzí po dobu 10 hodin. Infuzi zahajte rychlostí 0,875 mg/m²/h a tímto tempem pokračujte po dobu 30 minut; pak ji zvýšte na 1,75 mg/m²/h a pokud je tato rychlost tolerována, pokračujte jí po zbývající část infuze. Doba infuze lze prodloužit až na 20 hodin k minimalizaci reakcí během infuze (viz body 4.4 a 4.8), pokud pacient odpovídajícím způsobem nereaguje na další podpůrná opatření. Infuze musí být ukončena po 20 hodinách, i v případě, že v této době nelze podat plnou dávku.

Před každou infuzí zvažte premedikaci pacienta (viz bod 4.4).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita (stupeň 4) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alergické reakce

Antihistaminika (např. hydroxyzin nebo difenhydramin) v rámci premedikace podávejte intravenózní injekcí přibližně 20 minut před zahájením každé infuze dinutuximabu. Podání antihistaminika je vhodné opakovat každých 4-6 hodin infuze Unituxinu podle potřeby. U pacientů je třeba sledovat možné známky a příznaky reakcí na infuzi po dobu 4 hodin po skončení infuze Unituxinu.

Při podávání dinutuximabu zajistěte u lůžka neustálou dostupnost epinefrinu (adrenalinu) a hydrokortizonu k intravenóznímu podání pro případ život ohrožující alergické reakce. Při léčbě takové reakce je vhodné podat hydrokortison a adrenalin jako intravenózní bolus a každých 3-5 minut podle potřeby a klinické odpovědi pacienta.

Podle závažnosti alergické reakce je třeba infuzi zpomalit nebo zcela ukončit (viz body 4.2 a 4.8).

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku je pravděpodobnější, pokud je dinutuximab podáván společně s IL-2. Doporučuje se podávat perorálně metolazon nebo intravenózně furosemid každých 6-12 hodin, podle potřeby. Podle potřeby a klinické odpovědi použijte suplementaci kyslíkem, respirační podporu a substituční

terapii albuminem.

Charakteristické příznaky a známky: hypotenze, generalizovaný edém, ascites, dušnost, plicní edém a akutní selhání ledvin spojené s hypoalbuminemií a hemokoncentrací.

Bolest

Silné bolesti (stupeň 3 nebo 4) se objevují nejčastěji v prvních 4 dnech podávání dinutuximabu, a často se časem, s dalšími cykly, zmírní.

Při silných bolestech snižte rychlost infuze Unituxinu na 0,875 mg/m²/hod. Unituxin vysaďte, pokud bolest nelze náležitě kompenzovat navzdory zpomalení infuze a zavedení maximálních podpůrných opatření (viz body 4.2 a 4.8).

20 minut před začátkem každé infuze dinutuximabu podejte perorálně paracetamol a podání podle potřeby opakujte každých 4–6 hodin. Pravidelné dávky každých 4–6 hodin jsou vhodné při společném podávání s IL-2. Při přetrvávající bolesti podávejte dle potřeby perorálně ibuprofen, a to každých 6 hodin mezi dávkami paracetamolu. Ibuprofen nepodávejte pacientům trpícím trombocytopenií, krvácením nebo renální dysfunkcí.

Opioid (např. morfin-sulfát) je vhodné podávat intravenózní infuzí před každou infuzí dinutuximabu, během ní a ještě 2 hodiny po ukončení. Další intravenózní bolusy opioidů podávejte během infuze dinutuximabu při bolesti podle potřeby, max. však jednou za 2 hodiny. Pokud pacient netoleruje morfin, lze podat fentanyl nebo hydromorfon.

Lze podávat i lidokain, a to intravenózní infuzí (2 mg/kg na 50 ml 0,9% chloridu sodného) po dobu 30 minut před začátkem každé infuze dinutuximabu. V podávání pokračujte rychlostí 1 mg/kg/h během hlavní infuze a až 2 hodiny po ukončení. Pokud se u pacienta objeví závrať, necitlivost v periorální oblasti nebo tinnitus, podávání lidokainu přerušte.

Gabapentin lze podat při zahájení premedikace morfinem, a to perorálně v dávce 10 mg/kg/den. Dávku lze následně zvýšit (maximálně na 60 mg/kg/den nebo 3600 mg/den) dle potřeby a bolesti.

Hypotenze

Těsně před infuzí dinutuximabu podávejte hodinu i.v. injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%, 10 ml/kg). Dojde-li k hypotenzii, toto ošetření lze opakovat nebo lze podle klinické indikace intravenózně podat albumin či erytrocytární masu. Je-li to zapotřebí k obnovení adekvátního perfuzního tlaku, je vhodné podat i vazopresor.

Neurologické poruchy oka

K očním poruchám může dojít zejména při opakované aplikaci (viz bod 4.8). Tyto změny obvykle časem odezní. Pacienti musí před zahájením terapie absolvovat oční vyšetření a být dále sledováni, zda nedochází ke změnám vidění.

Jaterní dysfunkce

Během imunoterapie dinutuximabem se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

Systémové infekce

Pacienti obvykle mají centrální žilní katetr in situ a vzhledem k předchozí autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk mají během terapie patrně i sníženou imunitu, proto hrozí vznik systémové infekce. Pacienti před zahájením terapie nesmějí mít systémovou infekci, a jakákoli jiná zjištěná infekce musí být pod kontrolou.

Abnormity laboratorních testů

U pacientů dostávajících Unituxin byly hlášeny abnormity v hladinách elektrolytů (viz bod 4.8). Během terapie Unituxinem elektrolyty denně kontrolujte.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Byl hlášen výskyt hemolyticko-uremického syndromu bez dokumentované infekce, a to s následkem renální insuficience, abnormity v hladinách elektrolytů, anemie a hypertenze. Zajistěte podpůrná opatření včetně kontroly hydratace, stavu elektrolytů, možné hypertenze a anemie.

Příjem sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými léčivými přípravky nelze vyloučit.

Kortikosteroidy

Podávání systémových kortikoidů se nedoporučuje vzhledem k možné interferenci při aktivaci imunitního systému, která je nezbytná k zajištění léčebného účinku dinutuximabu.

Intravenózní imunoglobulin

Použití intravenózního imunoglobulinu po ASCT se nedoporučuje. Je-li nezbytné, podávejte jej max. prvních 100 dní po ASCT, jinak imunoglobulin může narušovat buněčnou cytotoxicitu vyvolávanou dinutuximabem. Imunoglobulin nepodávejte ve dvou týdnech před každým cyklem Unituxinu a jeden týden po něm.

Farmakokinetické interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Farmakodynamické interakce

Těžké alergické reakce jsou pravděpodobnější, pokud je dinutuximab podáván společně s IL-2. Postupujte proto opatrně, pokud se oba přípravky kombinují (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dinutuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání dinutuximabu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. U žen ve fertilním věku se doporučuje používat antikoncepci po dobu 6 měsíců po ukončení léčby Unituxinem.

Kojení

Lidský imunoglobulin IgG se vylučuje do mateřského mléka. Informace o vylučování dinutuximabu do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Kojení má být během léčby přípravkem Unituxin přerušeno. Doporučený interval mezi ukončením léčby a kojením je 6 měsíců.

Fertilita

Účinky dinutuximabu na fertilitu u člověka nejsou známy. Studie účinků na fertilitu u zvířat nebyly realizovány; u samců ani samic potkanů však nebyly pozorovány nepříznivé účinky na reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Unituxin má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Nežádoucí účinky hlášené ve čtyřech klinických studiích (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A a DIV-NB-201) ověřujících léčbu dinutuximabem u pacientů (N = 984) s vysoce rizikovým neuroblastomem jsou shrnuty v tabulce 5. Za nežádoucí účinky jsou považovány nežádoucí příhody, k nimž v randomizované a kontrolované pilotní studii ANBL0032 došlo ve skupině léčené dinutuximabem, GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem častěji než u kontrolních pacientů léčených pouze isotretinoinem, a u nichž existuje věrohodný příčinný vztah k léčbě dinutuximabem. Původně hlášené příhody jsou uvedeny podle preferované terminologie MedDRA (lékařská terminologická databáze pro jednání se zdravotnickými orgány).

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky hlášené při podávání dinutuximabu s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem. Vzhledem ke kombinované léčbě těmito přípravky je obtížné zjistit kauzální vztah jednotlivého nežádoucího účinku ke konkrétnímu léčivému přípravku.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (více než 30 % pacientů) ve studiích léčby neuroblastomu byly hypotenze (67 %), bolest (66 %), hypersenzitivita (56 %), pyrexie (53 %), kopřivka (49 %), syndrom kapilárního úniku (45 %), anémie (45 %), hypokalémie (41 %), pokles počtu trombocytů (40 %), hyponatrémie (37 %), nárůst hladiny alaninaminotransferázy (35 %), pokles počtu lymfocytů (34 %) a neutrofilů (31 %). Dále byly hlášeny nežádoucí účinky charakteristické pro alergické reakce – včetně anafylaktická reakce (18 %) a bronchospasmu (4 %).

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů léčených dinutuximabem v kombinaci s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem jsou shrnuty v tabulce 5. Tyto nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle četnosti výskytu. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky ve studiích u vysoce rizikových pacientů s neuroblastomem léčených dinutuximabem v kombinaci s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Infekce způsobené zdravotnickým prostředkem, zvýšená náchylnost k infekcím, bakteriémie, enterokolitida	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Febrilní neutropenie	Atypický hemolyticko-uremický syndrom
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce, hypersenzitivita	Syndrom uvolňování cytokinů	Sérová nemoc
Endokrinní poruchy			Hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie, hyponatrémie, hypokalcémie, hypofosfatémie, hypoalbuminémie, hyperglykémie, snížená chuť k jídlu	Hypomagnezémie, acidóza, hypoglykémie	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		Neuralgie, periferní neuropatie, bolest hlavy	Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie
Poruchy oka		Rozmazané vidění, fotofobie, mydriáza	Nestejná šíře zornic
Srdeční poruchy	Tachykardie (sinusová, síňová, komorová)		Fibrilace síní, komorová arytmie
Cévní poruchy	Syndrom kapilárního úniku, hypotenze, hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Hypoxie, kašel, dušnost	Bronchospasmus, plicní edém	Stridor, laryngeální edém
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea	Zácpa, krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kopřivka, svědění,	Makulopapulární vyrážka	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, proteinurie, hematurie	Renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka, bolest ¹ , edém obličeje	Periferní edém, zimnice, únava, podrážděnost Reakce v místě injekce	
Vyšetření	Snížený počet trombocytů, leukocytů, lymfocytů a neutrofilů, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy či alaninaminotransferázy	Zvýšená hladina gama glutamyltransferázy či kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti	Pozitivní výsledek krevní kultury

¹ Zahnuje tyto preferované termíny: bolest břicha, bolest horní části břicha, artralgie, bolest zad, bolest močového měchýře, bolest kostí, bolest na hrudi, bolest obličeje, bolest dásní, muskuloskeletální bolest hrudníku, myalgie, bolest krku, neuralgie, orofaryngeální bolest, bolest v končetinách a proktalgie.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Pokyny k postupnému nebo okamžitému vysazení tohoto léčivého přípravku najdete v bodu 4.2. Vhodná opatření pro konkrétní nežádoucí účinky najdete v bodu 4.4.

Alergické reakce

Závažné reakce na infuzi vyžadující urgentní intervenci, včetně podpory krevního tlaku, bronchodilatační terapie, kortikosteroidů, zpomalení či přerušení infuze nebo trvalého vysazení Unituxinu. Příznaky jsou otok obličeje a horních cest dýchacích, dušnost, bronchospasmus, stridor, kopřivka a hypotenze. Reakce na infuzi se obvykle objevily do 24 hodin po infuzi Unituxinu. U 14 % pacientů byly hlášeny silné anafylaktické/alergické reakce. Vzhledem k překrývajícím se příznakům nebylo vždy možné rozlišit mezi reakcí na infuzi a hypersenzitivitou/alergickou reakcí.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku byl velmi častým nežádoucím účinkem (45 % pacientů). Objevoval se častěji, pokud byl Unituxin podáván společně s IL-2. Těžký průběh ($\geq$ stupeň 3) byl u 14 % pacientů.

Bolest

Bolest se obvykle objevovala během infuze Unituxinu a byla nejčastěji hlášena jako bolest břicha, generalizovaná bolest, bolest končetin, bolest zad, neuralgie, muskuloskeletální bolest hrudníku a artralgie. 41 % pacientů trpělo silnými bolestmi. Analgetika včetně intravenózních opioidů podávejte před každou dávkou Unituxinu a v jejich podávání pokračujte až do dvou hodin po infuzi Unituxinu.

Periferní sensorická neuropatie byla hlášena u 3 % nemocných, periferní motorická neuropatie u 2 % nemocných. Méně než 1 % pacientů trpělo závažnou periferní neuropatií.

Abnormity laboratorních testů

Abnormality v hladinách elektrolytů (hyponatrémie a hypokalémie) se objevují u nejméně 25 % pacientů, kteří dostávali Unituxin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Žádné případy předávkování nebyly hlášeny. V klinických studiích byly podávány plánované dávky dinutuximabu až 120 mg/m² (60 mg/m²/den) a profil nežádoucích účinků byl podobný popisu v bodu 4.8. V případech předávkování pečlivě monitorujte výskyt možných známek nebo příznaků nežádoucích účinků a nasadte potřebnou symptomatickou léčbu.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC16

Mechanismus účinku

Dinutuximab je monoklonální chimerická protilátka složená z myšího variabilního regionu na těžkých a lehkých řetězcích a lidské konstantní oblasti těžkého řetězce IgG1 a lehkého řetězce kappa. Dinutuximab reaguje specificky s gangliosidem GD2, který je silně exprimován na povrchu neuroblastomových buněk, avšak jen minimálně na povrchu normálních lidských neuronů, periferních vláken detekujících bolest a kožních melanocytů.

Farmakodynamické účinky

Dinutuximab se váže na linie neuroblastomových buněk exprimující GD2 in vitro. Kromě toho indukuje cytotoxicitu závislou na protilátkách a zprostředkovanou buňkami (ADCC) a komplement-dependentní cytotoxicitu in vitro. Dinutuximab v přítomnosti lidských efektorových buněk (periferní mononukleární buňky (PBMC) a granulocyty od běžných lidských dárců) zprostředkovává lýzu buněk z několika neuroblastomových linií a to úměrně aplikované dávce. Granulocyty dokázaly zprostředkovat dinutuximab-dependentní cytotoxicitu vůči neuroblastomu účinněji než PBMC, a k ještě silnější lýze došlo po přidání GM-CSF. In vivo experimenty navíc prokazují, že dinutuximab (samostatně nebo v kombinaci s IL-2) může částečně inhibovat růst nádorů u myší. Augmentace ADCC v přítomnosti GM-CSF a IL-2 byla důvodem k adjuvantnímu podávání těchto cytokinů s dinutuximabem v klinických studiích.

Neklinické studie ukazují, že pravděpodobnou příčinou dinutuximabové neurotoxicity je mechanická alodynie, možná vyvolaná reakcí přípravku s antigenem GD2 na povrchu periferních nervových vláken

a/nebo myelinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

ANBL0032 byla randomizovaná a kontrolovaná studie, která ověřovala účinky dinutuximabu podávaného v kombinaci s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem ve srovnání s isotretinoinem samotným u pacientů s vysoce rizikovým neuroblastomem. Vysoké riziko neuroblastomu bylo stanoveno na základě věku pacienta (více než 12 měsíců), stádia nádoru při stanovení diagnózy a/nebo přítomnosti biologických rizikových faktorů, například amplifikace onkogenu MYCN.

Pacienti byli ve věku 11 měsíců až 15 let a alespoň částečně reagovali na indukční chemoterapii s následnou ASCT a radioterapií. Po ASCT bylo 226 pacientů náhodně rozděleno v poměru 1:1 buď do větve se standardní terapií (šest cyklů isotretinoinu), nebo k imunoterapii dinutuximabem (pět cyklů dinutuximabu v kombinaci střídavě s GM-CSF a IL-2; tento režim byl kombinován s isotretinoinem na šest cyklů). Dinutuximab byl podáván v dávce odpovídající $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ ve čtyřech po sobě jdoucích dnech (4.–7. den) 1.–5. cyklu. GM-CSF byl podáván v dávce $250 \text{ } \mu\text{g/m}^2/\text{den}$ 1., 3. a 5. cyklu, a to denně po dobu 14 dní. IL-2 byl podáván současně s dinutuximabem kontinuální intravenózní infuzí čtyři dny v 1. týdnu ve 2. a 4. cyklu v dávce $3,0 \text{ MIU/m}^2/\text{den}$ a ve 2. týdnu 2. a 4. cyklu v dávce $4,5 \text{ MIU/m}^2/\text{den}$. Během posledních dvou týdnů v každém ze šesti cyklů užívali pacienti v kontrolní i dinutuximabové větvi také perorálně isotretinoin v dávce $160 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (podávaný jako 80 mg/m^2 dvakrát denně).

Primárním ukazatelem účinnosti bylo přežití bez klinické příhody (EFS) dle posouzení zkoušejícím, definované jako doba od randomizace do prvního výskytu recidivy, progresu choroby, sekundární malignity nebo úmrtí. Primární ITT (intent-to-treat) analýza zjistila zlepšení EFS u dinutuximabové imunoterapie s isotretinoinem (oproti isotretinoinu samotnému). Dvouleté odhady EFS činily 66 % u pacientů léčených dinutuximabem plus isotretinoinem oproti 48 % u isotretinoinu samotného (kontrolní skupině) ($p = 0,033$ v log-rank testu), a to přestože tento rozdíl nebyl formálně statisticky významný podle stanoveného plánu předběžných analýz. Kromě toho bylo posouzeno celkové přežití po 3 letech sledování po analýze EFS (jednalo se o sekundární cílový parametr). Zjištěno bylo výrazné zlepšení u pacientů z populace ITT náhodně zařazených do skupiny dinutuximab plus isotretinoin oproti isotretinoinu samotnému. Tříleté odhady celkového přežití činily 80 % u dinutuximabu plus isotretinoinu a 67 % u kontrolní skupiny ($p = 0,0165$ v log-rank testu). Dlouhodobé celkové přežití bylo vyhodnoceno po 5 letech návazného sledování po analýze EFS a nadále ukázalo lepší přežití v dinutuximabové skupině oproti kontrolní. Pětileté odhady celkového přežití činily 74 % u pacientů léčených dinutuximabem oproti 57 % u kontrolní skupiny ($p = 0,030$ v log-rank testu).

Analýzy podskupin podle odpovědi v EFS a celkového přežití ukázaly, že dinutuximab nemusí pomoci pacientům s minimální reziduální nemocí, hyperplodií DNA a po transplantaci čištěné kostní dřeň.

Imunogenita

Stejně jako všechny terapeutické proteiny, i tento přípravek může být imunogenní. Analýza protilátek proti chimérickým protilátkám (HACA) od 409 pacientů zapojených do několika studií ověřujících léčbu neuroblastomu prokázala, že se u 71 (17 %) osob vyvinuly protilátky vážící a u 15 (4 %) protilátky neutralizující podávaný přípravek. Plazmatické koncentrace dinutuximabu, zejména v období minima, byla spíše nižší u pacientů s HACA. Mezi vznikem těchto protilátek a alergickými reakcemi nebyla žádná zjevná korelace.

Výskyt těchto protilátek je silně závislý na citlivosti a specifčnosti stanovení, takže srovnání výskytu protilátek proti dinutuximabu s protilátkami proti jiným přípravkům může být zavádějící.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Unituxin u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s neuroblastomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Farmakokinetika dinutuximabu byla posuzována v klinické studii, kde se Unituxin podával v kombinaci s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem. V uvedené studii absolvovalo 27 dětí s vysoce rizikovým neuroblastomem (věk $3,9 \pm 1,9$ let) až 5 cyklů Unituxinu v dávce $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ formou intravenózní infuze podávané 10 až 20 hodin 4 dny po sobě, a to každých 28 dní. Průměr ($\pm$ směrodatná odchylka) maximální plazmatické koncentrace pozorované po 4. infuzi činil $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/ml}$. Při farmakokinetické analýze populace činil geometrický průměrný objem distribuce v rovnovážném stavu odhadem 5,2 l.

Biotranformace

Dinutuximab je protein, u nějž se předpokládá degradace všudypřítomnými proteolytickými enzymy na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny. Klasické testy biotranformace nebyly provedeny.

Eliminace

Geometrická průměrná clearance byla odhadnuta na $0,025 \text{ l/hod.}$ a zvyšovala se s velikostí těla. Terminální poločas byl odhadnut na 10 (+6) dní.

Farmakokinetická analýza populace provedená u všech dostupných klinických údajů naznačuje, že se eliminace dinutuximabu nemění s věkem, rasou, pohlavím, současně užívanými léky (IL-2, GM-CSF), či přítomností syndromu kapilárního úniku, poruchou funkce ledvin nebo jater. Přítomnost protilátek HACA však zřejmě clearance dinutuximabu zvyšuje přibližně o 60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Základní toxikologie

Dinutuximab (nebo myší monoklonální protilátka 14.18) byl podáván myším, králíkům, potkanům a psům jednorázově nebo opakovaně v dávkách překračujících maximální klinicky používané dávky. Zjištěny byly mj. nežádoucí účinky léčby v játrech potkanů (charakterizované centrilobulární kongescí, abnormálním dělením buněk, hepatocelulární nekrozou a pericentrální a interlobulární fibrózou), které mohou souviset s oběhovými poruchami a změnami svědčícími o zvýšené krvetvorbě (vysoký retikulocytový index a/nebo počet trombocytů, zvýšený počet krvetvorných buněk v kostní dřeni stehenní a hrudní kosti a/nebo extramedulární krvetvorba v játrech a slezině). Tyto změny byly velmi mírné až mírné co do závažnosti a měly sklon vymizet po vysazení přípravku. Nebyly pozorovány žádné klinické příznaky toxicity CNS.

Bezpečnostní farmakologie

Dinutuximab byl podáván opicím (makak jávský) a měl u nich vliv na kardiovaskulární systém, tj. došlo k středně výraznému zvýšení krevního tlaku (jedno ze tří zvířat) a srdeční frekvence (dvě ze tří zvířat). Nebyly pozorovány žádné přímé účinky na parametry EKG ani na dýchací systém.

Jiné

Nebyly provedeny žádné neklinické studie k posouzení kancerogenních, genotoxických, vývojových ani reprodukčně toxických účinků dinutuximabu. U samců ani samic potkanů podání dinutuximabu nezpůsobilo žádné nepříznivé účinky na reprodukční orgány při dávkách nejméně 60x vyšších, než jaké jsou používány klinicky.

Neklinické údaje získané na základě dosavadních konvenčních studií neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Tyto studie rovněž signalizují vhodnost současného režimu dinutuximabu, tj. $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaného čtyři dny po sobě v pěti měsíčních cyklech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Polysorbát 20 (E 432)
Chlorid sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

18 měsíců

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě okolí (do 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte chlazené (2°C–8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem; obsahuje 5 ml koncentráту pro infuzní roztok.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přesný objem koncentráту pro infuzní roztok Unituxinu k podání pacientovi (viz bod 4.2) je nutno vstříknout do vaku se 100 ml fyziologického roztoku (0,9 % NaCl) na injekci.

Potřebný objem dinutuximabu je třeba natáhnout a aplikovat do 100ml vaku fyziologického roztoku (0,9 % NaCl, 9 mg/ml) na injekci. Roztok je třeba promíchat jemným převrácením.

Natáhněte potřebný objem dinutuximabu a aplikujte jej do 100ml vaku fyziologického roztoku na injekci. Roztok je třeba promíchat šetrným převrácením.

Ředění je nutno provádět asepticky. Z mikrobiologického hlediska je přípravek nutno použít ihned. Doba použitelnosti po naředění viz bod 6.3. Naředěný infuzní roztok je poté nutno použít do 24 hodin od přípravy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1022/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I, Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do šesti měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Popis	Termín splnění:
Neintervenční, poregistrační bezpečnostní studie (PASS): Žadatel musí k posouzení dlouhodobé bezpečnosti dinutuximabu u pacientů s vysoce rizikovým neuroblastomem (hodnotí se postižení centrálního a periferního nervového systému, prevalence dysfunkce orgánů, dlouhodobé účinky na růst a endokrinní rozvoj, ztráta sluchu, srdeční toxicita a přežití) realizovat registr bezpečnostních údajů a předložit jeho výsledky. Protokol studie musí být předložen do 3 měsíců od rozhodnutí EK. Termín předložení zprávy z klinického hodnocení	06/2029
PASS: Žadatel musí realizovat bezpečnostní studii a předložit její výsledky, aby bylo možno lépe charakterizovat bezpečnost a imunogenicitu přípravku Unituxin a jejich vliv na expozici této látky. Termín předložení zprávy z klinického hodnocení	12/2018

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KARTONOVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
dinutuximabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje dinutuximabum 3,5 mg.
Jedna injekční lahvička obsahuje 17,5 mg dinutuximabum v 5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin
Polysorbát 20
Chlorid sodný
Voda na injekci

Další informace jsou v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
17,5 mg/5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte chlazené.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1022/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
dinutuximabum
intravenozní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

17,5 mg/5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok dinutuximabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Způsob hlášení nežádoucích účinků je popsán v závěru bodu 4.

Tuto příbalovou informaci si někdy může přečíst i mladý pacient, který přípravek používá, obvykle ji ale budou číst rodiče či jiné pečující osoby. Přesto se zde budeme obracet na „Vás“, jakožto pacienta.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Unituxin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Unituxin používat
3. Jak se Unituxin používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Unituxin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Unituxin a k čemu se používá

Co je Unituxin

Unituxin je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku dinutuximab a patří do skupiny léčiv nazývaných monoklonální protilátky. Ty působí stejně jako protilátky přirozeně vznikající v lidském těle. Přichytí se na nežádoucí buňky, například rakovinné, a tak pomáhají imunitnímu systému těla je zneškodnit.

K čemu se Unituxin používá

Unituxin slouží k léčbě vysoce rizikových nádorů (neuroblastomů) u dětí a dospívajících ve věku od 12 měsíců do 17 let.

Neuroblastom je druh nádoru, který vzniká z abnormálních nervových buněk v těle. Některé neuroblastomy jsou klasifikovány jako vysoce rizikové, pokud se nádor rozšíří do různých částí těla a obsahuje některé typy buněk. Vysoce rizikové neuroblastomy mají vyšší pravděpodobnost opakovaného výskytu po léčbě.

Abychom snížili riziko návratu nádoru, Unituxin se podává v poslední fázi léčby, aby se zničily malé zbytky nádorových buněk, které mohly přežít po chemoterapii, operaci a transplantaci vlastních krevních buněk.

Jak Unituxin působí

Unituxin vyhledává látku GD2 na povrchu nádorové buňky a váže se na ni. GD2 se nachází na povrchu neuroblastomových buněk. Jakmile se Unituxin naváže na rakovinné buňky s GD2, imunitní systém pacienta začne tyto buňky napadat a ničit.

Jak bylo prokázáno, Unituxin oddaluje progresi (postup) nebo recidivu (návrat) nemoci a prodlužuje přežití pacientů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Unituxin používat

Nepoužívejte Unituxin

- jestliže jste alergický(á) na dinutuximab nebo na kteroukoli další složku přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude dinutuximab podán.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Unituxin se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste někdy prodělal(a) epileptický záchvat
- jestliže máte problémy s játry
- jestliže máte v krvi málo bílých krvinek nebo krevních destiček (zjišťuje se krevními testy)
- jestliže máte dýchací problémy, např. trpíte dušností v klidu
- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte nějakou infekci.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká (nebo si nejste jistý(á)), řekněte to svému lékaři dříve, než Vám bude podán přípravek Unituxin.

Po první dávce přípravku Unituxin i v dalším průběhu léčby může dojít k některým z následujících potíží:

- **Alergické reakce, které mohou být závažné (anafylaktické reakce), nebo jiné reakce na infuzi** – pokud se objeví jakákoli reakce během infuze či po ní, oznamte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře. Tyto potíže jsou velmi časté (postihují více než 1 z 10 osob). Možné příznaky alergické reakce jsou kožní vyrážka, kopřivka, otok obličeje nebo hrdla, závratě, rychlý srdeční tep nebo bušení srdce, dušnost a potíže s dýcháním, horečka, nevolnost a bolesti kloubů. Po dobu léčby budete pečlivě sledován(a), zda se tyto příznaky neobjeví. Dostanete léky, tzv. antihistaminika, kterými lze do značné míry alergickým reakcím předejít.
- **Syndrom kapilárního úniku** vznikající kvůli prosakování krevních částic přes stěny drobných cév. Tento jev to může způsobit rychlý otok paží, nohou a jiných částí těla, pokles krevního tlaku, závratě a potíže s dýcháním
- **Bolest** – pokud se objeví jakákoli bolest, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Tento problém je během léčby velmi častý (postihuje více než 1 z 10 osob). Proti bolesti dostanete léky (např. paracetamol, ibuprofen a morfin), abychom jejímu vzniku předešli či ji co nejvíce zmírnili. Další informace o bolestivých nežádoucích účincích naleznete v bodu 4.
- **Nízký krevní tlak** – můžete cítit závrať nebo omdlít.
- **Problémy s očima** – informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakékoli problémy s očima nebo změny vidění.
- **Infekce krve** – informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte horečkou, zimnici, slabost nebo závratě.
- **Problémy s nervy** – můžete zaznamenat necitlivost, brnění nebo pálení v ruce nebo nohou, snížení citlivosti nebo slabost při pohybu (tzv. periferní neuropatie).

Úplný seznam známých nežádoucích účinků naleznete v bodu 4.

Vyšetření a kontroly

Lékař bude v průběhu léčby provádět krevní testy a může provést vyšetření očí.

Další léčivé přípravky a Unituxin

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to i léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků.

Lékaře nebo zdravotní sestru zejména informujte, pokud jste nedávno dostával(a):

- Léky zvané kortikoidy – mohou ovlivnit činnost imunitního systému, důležitého pro účinek Unituxinu.
- Nitrožilně podávaný imunoglobulin – tento typ léku není vhodný po dobu dvou týdnů před podáním Unituxinu a minimálně týden po ukončení léčby.

Pokud jste některý z výše uvedených přípravků dostával(a) (nebo si nejste jistý(á)), řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než začnete Unituxin používat.

Těhotenství

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Pokud existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, a přitom nepoužíváte antikoncepci, poraďte s lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- 6 měsíců po ukončení léčby tímto přípravkem se doporučuje používat antikoncepci.

Kojení

- Jestliže kojíte, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než Vám bude přípravek podán.
- Během léčby tímto přípravkem nesmíte kojit. Nevíme totiž, zda se přípravek nevylučuje do mateřského mléka. Doporučený interval mezi ukončením léčby a kojením je 6 měsíců.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Unituxin má mnoho nežádoucích účinků, což má vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Unituxin obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Unituxin používá

Unituxin Vám podá lékař nebo zdravotní sestra v nemocnici. Bude podán formou kapačky do žíly (nitrožilní infuzí).

Unituxin se podává se třemi dalšími léky:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Tyto přípravky Vám budou podávány v šesti cyklech. Každý cyklus trvá jeden měsíc. Při některých cyklech budou některé přípravky vynechány.

Kolik přípravku se podává

Unituxin bude podán v pěti ze šesti cyklů. Doporučená dávka přípravku je 17,5 mg/m². To znamená, že přesné množství zvolí lékař podle plochy povrchu Vašeho těla.

1., 3. a 5. cyklus (měsíc)

- Unituxin je podáván formou infuze (kapačky) do žíly – po dobu čtyř dnů, každý den přibližně po dobu 10 hodin.

- GM-CSF je podáván buď injekcí pod kůži, nebo infuzí do žíly, každý den po dobu 14 dnů.
- Isotretinoin se užívá ústy (polyká) posledních 14 dní každého cyklu.

2. a 4. cyklus (měsíc)

- Unituxin je podáván formou infuze do žíly – po dobu čtyř dnů, každý den přibližně po dobu 10 hodin.
- IL-2 se podává infuzí do žíly po dobu čtyř dnů po sobě (kontinuální infuzí), a to první čtyři dny prvního a druhého týdne každého cyklu.
- Isotretinoin se užívá ústy (polyká) posledních 14 dní každého cyklu.

6. cyklus (měsíc)

- Užívat budete pouze isotretinoin (podávaný ústy).

Lékař nebo zdravotní sestra Vás bude kontrolovat během infuze a po ní. Chcete-li snížit riziko nežádoucích účinků, lékař může dobu infuze Unituxinu prodloužit až na 20 hodin. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek při podávání s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři nebo zdravotní sestře:

- Jakákoli alergická nebo jiná reakce v místě vpichu – možné příznaky alergické reakce jsou kožní vyrážka, kopřivka, otok obličeje nebo hrdla, závratě, rychlý srdeční tep nebo bušení srdce, dušnost a potíže s dýcháním, horečka, nevolnost a bolesti kloubů.
- Rychlé otékání rukou, nohou a dalších částí těla, rychlý pokles krevního tlaku, závratě a dýchací potíže (syndrom kapilárního úniku).
- Jakékoli bolesti: břicha, hrdla, na hrudi, obličeje, rukou nebo nohou (např. necitlivost, brnění nebo pálení), zad, krku, kloubů, kostí, svalů, úst, očí, genitálií.

Tyto potíže jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob).

Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, informujte o tom ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Další nežádoucí účinky, které se při léčbě tímto přípravkem mohou projevit:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- kašel
- svědění
- ztráta chuti k jídlu
- průjem, zvracení
- nízký krevní tlak, který může způsobovat pocit závratě a mdloby, nebo vysoký krevní tlak
- abnormální výsledky krevních testů, např. nízký počet krevních destiček, červených nebo bílých krvinek, nízká hladina albuminu (může způsobit otoky, slabost a únavu), abnormální jaterní funkce, nízká hladina draslíku, sodíku, vápníku a fosfátů nebo vysoká hladina glukózy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- úbytek nebo přírůstek tělesné hmotnosti
- zimnice
- bolest hlavy
- únava, podráždění

- zácpa, krev ve stolici
- poškození nervů po celém těle, což může omezit pohyb
- rozmazané vidění, citlivost na světlo, stále rozšířené oční zornice
- nemožnost močit, krev nebo bílkovina v moči
- vyšší riziko infekcí, např. infekcí zanesených při podání přípravku (jehlou), krevní nebo střevní infekce
- kožní problémy v místě vpichu injekce, červená vyrážka s malými hrbolky
- abnormální krevní testy, např. nízké hladiny hořčíku a glukózy nebo vysoké hladiny kyselin nebo kreatininu.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 100 osob):

- nestejná šíře zornic
- tekutina v plicích nebo jejich okolí
- selhání ledvin
- nadměrná aktivita štítné žlázy
- sérová nemoc – nemoc podobná alergii
- abnormální srdeční rytmus
- otok v zadní části mozku (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie) - možnými příznaky jsou vysoký krevní tlak, bolest hlavy, záchvaty, změny vidění nebo chování, pocit ospalosti nebo únava.
- atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) – onemocnění postihující krevní systém a ledviny. Možné příznaky jsou dlouhodobé chřipkové potíže, zmatenost, letargie, ztráta chuti k jídlu nebo tmavá moč.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Unituxin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána při teplotě okolí (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit ihned.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete částic nebo zabarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Lékař nebo sestra zlikvidují léky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Unituxin obsahuje

- Léčivou látkou je dinutuximabum. Jedna injekční lahvička obsahuje dinutuximabum 17,5 mg v 5 ml. Jeden ml koncentrátu obsahuje dinutuximabum 3,5 mg.
- Pomocnými látkami jsou histidin, polysorbát 20 (E 432), chlorid sodný a voda na injekci. Další

informace o sodíku najdete v bodu 2.

Jak Unituxin vypadá a co obsahuje toto balení

Unituxin je čirý, bezbarvý infuzní roztok v čiré skleněné injekční lahvičce. Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Velká Británie
Tel: +44 1932 664884
Fax: +44 1932 573800
E-mail: druginfo@unither.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby. Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Dávkování a způsob podání

Unituxin je určen pouze k aplikaci v nemocnicích a musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s onkologickou léčbou. Přípravek musí podat zdravotník schopný řešit závažné alergické reakce včetně anafylaxe, a to v prostředí, kde lze okamžitě zajistit úplné resuscitační služby.

Dávkování

Unituxin se podává intravenózní infuzí v pěti cyklech v denní dávce 17,5 mg/m². Podává se 4.–7. den 1., 3. a 5. cyklu (každý cyklus trvá přibližně 24 dní) a 8.–11. den 2. a 4. cyklu (každý cyklus trvá přibližně 28 dní).

Léčebný režim se skládá z dinutuximabu, GM-CSF, IL-2 a isotretinoinu; podává se po šest po sobě jdoucích cyklů. Úplný režim dávkování je uveden v tabulce 1 a tabulce 2.

Tabulka 1: 1., 3. a 5. cyklus podávání – Unituxin, GM-CSF a isotretinoin

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

¹ Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF): 250 µg/m²/den, podává se buď subkutánní injekcí (důrazně doporučená varianta), nebo intravenózní infuzí po dobu 2 hodin.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/den, podává se intravenózní infuzí po dobu 10–20 hodin.

³ Isotretinoin: pro pacienty s tělesnou hmotností nad 12 kg: 80 mg/m², podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 160 mg/m²; pro pacienty s tělesnou hmotností do 12 kg: 2,67 mg/kg, podává se perorálně dvakrát denně –

celková denní dávka 5,33 mg/kg (zaokrouhlete dávku nahoru na desítky mg).

Tabulka 2: 2. a 4. cyklus podávání – Unituxin a IL-2; 2., 4. a 6. cyklus podávání – isotretinoin

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

¹ Interleukin-2 (IL-2): Podávejte kontinuální intravenózní infuzí po dobu 96 hodin, 3 MIU/m²/den 1.-4. den a 4,5 MIU/m²/den 8.-11. den.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/den, podává se intravenózní infuzí po dobu 10–20 hodin.

³ Isotretinoin: pro pacienty s tělesnou hmotností nad 12 kg: 80 mg/m², podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 160 mg/m²; pro pacienty s tělesnou hmotností do 12 kg: 2,67 mg/kg, podává se perorálně dvakrát denně – celková denní dávka 5,33 mg/kg (zaokrouhlete dávku nahoru na desítky mg).

Před začátkem každého cyklu proveďte kontrolu všech kritérií podle tabulky 3.

Tabulka 3: Klinická kritéria, která je nutno zkontrolovat před každým cyklem Unituxinu

Toxicita pro centrální nervový systém (CNS)
Odložte zahájení cyklu, dokud se CNS toxicita nezmírní na stupeň 1 nebo nevymizí a/nebo dokud záchvaty nejsou dostatečně pod kontrolou.
Jaterní dysfunkce
Odložte zahájení prvního cyklu, dokud hladina alaninaminotransferázy (ALT) neklesne pod 5x horní hranice normálu (ULN). Odložte zahájení 2.-6. cyklu, dokud hladina ALT neklesne pod 10x ULN.
Trombocytopenie
- Odložte zahájení cyklu, dokud počet trombocytů není alespoň 20 000/μl. - Pokud má pacient metastázy v CNS, odložte zahájení cyklu a podejte transfúzi trombocytů tak, aby jejich počet činil alespoň 50 000/μl.
Respirační dysfunkce
Odložte zahájení cyklu, dokud se dušnost v klidu nevyřeší a/nebo periferní saturace kyslíkem není alespoň 94 % při běžné atmosféře.
Ledvinová dysfunkce
Odložte zahájení cyklu, dokud clearance kreatininu nebo glomerulární filtrace (GFR) není alespoň 70 ml/min/1,73 m².
Systémová infekce nebo sepse
Odložte zahájení cyklu, dokud se systémová infekce nebo sepse nevyřeší.
Leukopenie
Odložte zahájení prvního cyklu, dokud absolutní počet fagocytů (APC) není alespoň 1000/μl.

Kromě výše uvedených kritérií musí lékař kriticky posoudit kardiovaskulární funkce pacienta.

Úprava dávky

Pokyny k úpravám dávky dinutuximabu, GM-CSF a IL-2 viz tabulka 4. Pokud pacient splní kritéria k přerušení léčby těmito přípravky, může stále užívat isotretinoin dle klinické indikace.

Tabulka 4: Pokyny k úpravám dávky při nežádoucích účincích léčby dinutuximabem v kombinaci s GM-CSF, IL-2 a isotretinoinem

Alergické reakce	
<i>Stupeň 1 nebo 2</i>	
Nástup příznaků	- Snižte rychlost infuze na 0,875 mg/m²/h. - Zajistěte podpůrná opatření.
Po odeznění	Pokračujte v infuzi původní rychlostí. Pokud není tolerována, snižte

	rychlost na 0,875 mg/m ² /h.
Stupeň 3 nebo 4	
Nástup příznaků	- Okamžitě přerušete podávání dinutuximabu a i.v. léčbu GM-CSF nebo IL-2. - Zajistěte podpůrná opatření.
Po odeznění	- Pokud potíže po výše uvedených opatřeních rychle odezní, v infuzi dinutuximabu lze pokračovat rychlostí 0,875 mg/m²/h. - GM-CSF nebo IL-2 podávejte až další den. - V cyklech s podáváním GM-CSF podávejte tento přípravek od následujícího dne v 50% množství, a pokud je tolerováno, lze se vrátit k plné dávce po podání veškerého dinutuximabu v daném cyklu. - V cyklech s podáváním IL-2 podávejte tento přípravek od následujícího dne v 50% množství až do konce cyklu. - Pokud se potíže po obnovení podávání GM-CSF nebo IL-2 vrátí, vysad'te GM-CSF nebo IL-2 a dinutuximab. - Pokud potíže vymizí v následující den, pokračujte v podávání dinutuximabu tolerovanou rychlostí, ale bez GM-CSF a IL-2.
Recidiva	- V daný den už nepodávejte dinutuximab ani GM-CSF (nebo IL-2). - Pokud potíže v týž den vymizí, pokračujte od dalšího dne s premedikací na JIP.
Další cykly	Tolerovanou rychlost infúze dinutuximabu použijte při všech dalších cyklech s GM-CSF nebo IL-2.
Anafylaxe	
Stupeň 3 nebo 4	
	Trvale vysad'te dinutuximab a GM-CSF nebo IL-2
Syndrom kapilárního úniku	
Stupeň 3 (těžký)	
Nástup příznaků	- Přerušete podávání dinutuximabu a i.v. léčbu GM-CSF nebo IL-2. - Zajistěte podpůrná opatření.
Po odeznění	- Pokračujte v infuzích dinutuximabu rychlostí 0,875 mg/m²/h. - Pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2 následující den s 50% dávkou, a to až do poslední dávky dinutuximabu v daném cyklu.
Další cykly	- Pokud pacient toleruje 50% dávku GM-CSF nebo IL-2, začněte touto dávkou a s rychlostí dinutuximabu 0,875 mg/m²/h. Pokud je tento režim tolerován, zvyšte další den dávku GM-CSF nebo IL-2 na plnou. - Pokud 50% dávka GM-CSF tolerována není, po zbývajících cyklech GM-CSF podávejte jen dinutuximab samotný. - Pokud IL-2 není tolerován v 50% dávce, po zbývajících cyklech IL-2 ho nahrad'te GM-CSF.
Stupeň 4 (život ohrožující)	
Nástup příznaků	- Na zbytek cyklu vysad'te dinutuximab i GM-CSF nebo IL-2. - Zajistěte podpůrná opatření.
Další cykly	- Pokud se během podávání IL-2 objeví syndrom kapilárního úniku, nahrad'te IL-2 v dalších cyklech pomocí GM-CSF. - Pokud se během podávání GM-CSF objeví syndrom kapilárního úniku, v dalších cyklech s GM-CSF podávejte dinutuximab samotný.
Hyponatrémie	
Stupeň 4 (život ohrožující) – < 120 mmol/l přes odpovídající doplňování tekutin	
	Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Hypotenze	
Vznik symptomatických potíží a/nebo pokles systolického krevního tlaku pod 70 mm Hg nebo o více než 15 % pod hodnotu při zahájení léčby	
Nástup příznaků	- Přerušete podávání dinutuximabu a i.v. léčbu GM-CSF nebo IL-2. - Zajistěte podpůrná opatření.
Po odeznění	Pokračujte v infuzích dinutuximabu rychlostí 0,875 mg/m²/h.

	• Pokud krevní tlak zůstává stabilní nejméně 2 hodiny, pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2. • Pokud zůstává stabilní nejméně 2 hodiny po obnovení dávky GM-CSF nebo IL-2, zvýšte rychlost infuze dinutuximabu na 1,75 mg/m²/h.
Recidiva	• Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2. • Jakmile se tlak stabilizuje, pokračujte v podání dinutuximabu rychlostí 0,875 mg/m²/h.
Po odeznění	• Pokud krevní tlak zůstává stabilní, pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2 následující den s 50% dávkou. • Začněte GM-CSF nebo IL-2 podávat na 50% dávce, pokud je podáván s dinutuximabem. Pokud bude tento režim tolerován, zvýšte na plnou dávku a tu ponechte po zbytek cyklu. • Pokud 50% dávka GM-CSF tolerována není, po zbytek cyklu podávejte jen dinutuximab samotný. • Pokud 50% dávka IL-2 tolerována není, po zbytek cyklu podávejte jen dinutuximab samotný.
Další cykly	• Začněte GM-CSF nebo IL-2 podávat na 50% dávce, pokud je tolerována, zvýšte následující den na plnou dávku. • Pokud 50% dávka GM-CSF tolerována není, po zbývajících cyklech GM-CSF podávejte jen dinutuximab samotný. • Pokud IL-2 není tolerován v 50% dávce, po zbývajících cyklech IL-2 ho nahraďte GM-CSF.
Poruchy oka neurologické	
<i>Rozšířené zornice a pomalý zornicový reflex</i>	
Nástup příznaků	• Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Po odeznění	• Podávejte dinutuximab v dávce 0,875 mg/m²/h a pokračujte v podávání GM-CSF nebo IL-2.
Recidiva	• Na zbývajících cyklech vysadte dinutuximab, GM-CSF i IL-2.
Další cykly	• Pokud se abnormalita do příštího cyklu stabilizuje nebolepší, podávejte dinutuximab v dávce 0,875 mg/m²/h a plnou dávku GM-CSF nebo IL-2. • Pokud je tento režim tolerován bez zhoršení potíží, podávejte v dalších cyklech dinutuximab rychlostí 1,75 mg/m²/h. • Pokud se potíže vrátí, na zbývajících cyklech vysadte dinutuximab, GM-CSF i IL-2.
Sérová nemoc	
<i>Stupeň 4 (život ohrožující)</i>	
	• Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Systémová infekce nebo seps	
<i>Stupeň 3 nebo 4</i>	
Nástup příznaků	• Na zbytek cyklu vysadte dinutuximab i GM-CSF nebo IL-2.
Po odeznění	• Pokračujte v podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2 dalšími cykly podle plánu.
Bolest	
<i>Stupeň 4</i>	
	• Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Periferní neuropatie	
<i>Periferní motorická neuropatie 2. stupně</i>	
	• Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
<i>Stupeň 3 (senzorické změny po více než 2 týdny, objektivní motorická slabost) nebo stupeň 4</i>	
	• Přerušete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.
Atypický hemolyticko-uremický syndrom	
	• Trvale ukončete podávání dinutuximabu a GM-CSF nebo IL-2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Unituxin u dětí ve věku do 12 měsíců nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Unituxin se nesmí aplikovat jako nitrožilní injekce nebo bolus.

Unituxin se podává intravenózní infúzí po dobu 10 hodin. Infuzi zahajte rychlostí 0,875 mg/m²/h a tímto tempem pokračujte po dobu 30 minut; pak ji zvýšte na 1,75 mg/m²/h a pokud je tato rychlost tolerována, pokračujte jí po zbývající část infuze. Doba infuze lze prodloužit až na 20 hodin k minimalizaci reakcí během infuze, pokud pacient odpovídajícím způsobem nereaguje na další podpůrná opatření. Infuze musí být ukončena po 20 hodinách, i v případě, že v této době nelze podat plnou dávku.

Před každou infuzí zvažte premedikaci pacienta.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 Souhrnu údajů o přípravku.

Kontraindikace

Hypersenzitivita (stupeň 4) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 Souhrnu údajů o přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alergické reakce

Antihistaminika (např. hydroxyzin nebo difenhydramin) v rámci premedikace podávejte intravenózní injekcí přibližně 20 minut před zahájením každé infuze dinutuximabu. Podání antihistaminika je vhodné opakovat každých 4-6 hodin infuze Unituxinu podle potřeby. U pacientů je třeba sledovat možné známky a příznaky reakcí na infuzi po dobu 4 hodin po skončení infuze Unituxinu.

Při podávání dinutuximabu zajistěte u lékaře neustálou dostupnost epinefrinu (adrenalinu) a hydrokortizonu k intravenóznímu podání pro případ život ohrožující alergické reakce. Při léčbě takové reakce je vhodné podat hydrokortison a adrenalin jako intravenózní bolus a každých 3-5 minut podle potřeby a klinické odpovědi pacienta.

Podle závažnosti alergické reakce je třeba infuzi zpomalit nebo zcela ukončit.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku je pravděpodobnější, pokud je dinutuximab podáván společně s IL-2.

Doporučuje se podávat perorálně metolazon nebo intravenózně furosemid každých 6-12 hodin, podle potřeby. Podle potřeby a klinické odpovědi použijte suplementaci kyslíkem, respirační podporu a substituční terapii albuminem.

Charakteristické příznaky a známky: hypotenze, generalizovaný edém, ascites, dušnost, plicní edém a akutní selhání ledvin spojené s hypoalbuminémií a hemokoncentrací.

Bolest

Silné bolesti (stupeň 3 nebo 4) se objevují nejčastěji v prvních 4 dnech podávání dinutuximabu, a často se časem, s dalšími cykly, zmírňují.

Při silných bolestech snižte rychlost infuze Unituxinu na 0,875 mg/m²/hod. Unituxin vysaďte, pokud bolest nelze náležitě kompenzovat navzdory zpomalení infuze a zavedení maximálních podpůrných opatření.

20 minut před začátkem každé infuze dinutuximabu podejte perorálně paracetamol a podání podle potřeby opakujte každých 4-6 hodin. Pravidelné dávky každých 4–6 hodin jsou vhodné při společném podávání s IL-2. Při přetrvávající bolesti podávejte dle potřeby perorálně ibuprofen, a to každých 6 hodin mezi dávkami paracetamolu. Ibuprofen nepodávejte pacientům trpícím trombocytopenií, krvácením nebo renální dysfunkcí.

Opioid (např. morfin-sulfát) je vhodné podávat intravenózní infuzí před každou infuzí dinutuximabu, během ní a ještě 2 hodiny po ukončení. Další intravenózní bolusy opioidů podávejte během infuze dinutuximabu při bolesti podle potřeby, max. však jednou za 2 hodiny. Pokud pacient netoleruje morfin, lze podat fentanyl nebo hydromorfon.

Lze podávat i lidokain, a to intravenózní infuzí (2 mg/kg na 50 ml 0,9% chloridu sodného) po dobu 30 minut před začátkem každé infuze dinutuximabu. V podávání pokračujte rychlostí 1 mg/kg/h během hlavní infuze a až 2 hodiny po ukončení. Pokud se u pacienta objeví závratě, necitlivost v periorální oblasti nebo tinnitus, podávání lidokainu přerušte.

Gabapentin lze podat při zahájení premedikace morfinem, a to perorálně v dávce 10 mg/kg/den. Dávku lze následně zvýšit (maximálně na 60 mg/kg/den nebo 3600 mg/den) dle potřeby a bolesti.

Hypotenze

Těsně před infuzí dinutuximabu podávejte hodinu i.v. injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%, 10 ml/kg). Dojde-li k hypotenzii, toto ošetření lze opakovat nebo lze podle klinické indikace intravenózně podat albumin či erytrocytární masu. Je-li to zapotřebí k obnovení adekvátního perfúzního tlaku, je vhodné podat i vazopresor.

Neurologické poruchy oka

K očním poruchám může dojít zejména při opakované aplikaci. Tyto změny obvykle časem odezní. Pacienti musí před zahájením terapie absolvovat oční vyšetření a být dále sledováni, zda nedochází ke změnám vidění.

Jaterní dysfunkce

Během imunoterapie dinutuximabem se doporučuje pravidelné sledování funkce jater.

Systémové infekce

Pacienti obvykle mají centrální žilní katetr in situ a vzhledem k předchozí autologní transplantaci kmenových krvetvorných buněk mají během terapie patrně i sníženou imunitu, proto hrozí vznik systémové infekce. Pacienti před zahájením terapie nesmějí mít systémovou infekci, a jakákoli jiná zjištěná infekce musí být pod kontrolou.

Abnormity laboratorních testů

U pacientů dostávajících Unituxin byly hlášeny abnormity v hladinách elektrolytů. Během terapie Unituxinem elektrolyty denně kontrolujte.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Byl hlášen výskyt hemolyticko-uremického syndromu bez dokumentované infekce, a to s následkem renální insuficience, abnormity v hladinách elektrolytů, anémie a hypertenze. Zajistěte podpůrná opatření včetně kontroly hydratace, stavu elektrolytů, možné hypertenze a anémie.

Příjem sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.