

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Αυτό το φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Unituxin 3.5 mg/mL, συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 mL συμπυκνώματος περιέχει 3,5 mg δινουτουξιμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 17,5 mg δινουτουξιμάμπης σε 5 mL.

Η δινουτουξιμάμπη αποτελεί ένα χιμαιρικό (από άνθρωπο και ποντικό) μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά μυελώματος ποντικού (Sp2/0), με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο των 5 mL περιέχει 17,2 mg νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση (στείρο συμπύκνωμα).

Διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Unituxin ενδείκνυται για τη θεραπεία νευροβλαστώματος υψηλού κινδύνου σε ασθενείς ηλικίας από 12 μηνών μέχρι 17 ετών, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία εφόδου κι έχουν επιτύχει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση, με επακόλουθη μυελοεκαθαριστική θεραπεία και μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων (MAB). Χορηγείται σε συνδυασμό με παράγοντα διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), ιντερλευκίνη-2 και ισοτρετινοΐνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Unituxin περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση και θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού, πεπειραμένου στην εφαρμογή ογκολογικών θεραπευτικών σχημάτων. Θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας προετοιμασμένο να αντιμετωπίσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε περιβάλλον όπου πλήρεις υπηρεσίες ανάνηψης είναι άμεσα διαθέσιμες.

Δοσολογία

Το Unituxin θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε πέντε κύκλους με ημερήσια δόση 17,5 mg/m². Χορηγείται στις ημέρες 4-7 κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1, 3 και 5 (κάθε κύκλος διαρκεί περίπου 24 ημέρες) και στις ημέρες 8-11 κατά τη διάρκεια των Κύκλων 2 και 4 (κάθε κύκλος διαρκεί περίπου 28 ημέρες).

Το θεραπευτικό σχήμα αποτελείται από δινουτουξιμάμπη, GM-CSF, ιντερλευκίνη-2 και ισοτρετινοΐνη, χορηγούμενα σε έξι διαδοχικούς κύκλους. Το πλήρες δοσολογικό σχήμα περιγράφεται στους Πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1: Δοσολογικό χρονοδιάγραμμα για το Unituxin, τον GM-CSF και την ισοτρετινοΐνη κατά τους κύκλους 1, 3 και 5

Ημέρα	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	X
Δινουτουξιμάμπη ²				X	X	X	X								
Ισοτρετινοΐνη ³											X	X	X	X	X

¹ Παράγοντας διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF): 250 µg/m²/ημέρα, χορηγούμενα είτε με υποδόρια ένεση (συνιστάται έντονα) είτε με ενδοφλέβια έγχυση εντός 2 ωρών.

² Δινουτουξιμάμπη: 17,5 mg/m²/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση εντός 10-20 ωρών.

³ Ισοτρετινοΐνη: Για σωματικό βάρος άνω των 12 kg: 80 mg/m² από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής δόσης 160 mg/m²/ημέρα. Για σωματικό βάρος μέχρι και 12 kg: 2,67 mg/kg από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής ημερήσιας δόσης 5,33 mg/kg/ημέρα (στρογγυλοποίηση της δόσης στα πλησιέστερα 10 mg).

Πίνακας 2: Δοσολογικό χρονοδιάγραμμα για το Unituxin και την IL-2 κατά τους κύκλους 2 και 4. Δοσολογικό χρονοδιάγραμμα για την ισοτρετινοΐνη κατά τους κύκλους 2, 4 και 6.

Ημέρα	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		
Δινουτουξιμάμπη ²								X	X	X	X		
Ισοτρετινοΐνη ³													X

¹ Ιντερλευκίνη-2 (IL-2): 3 MIU/m²/ημέρα με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε 96 ώρες κατά τις ημέρες 1-4 και 4,5 MIU/m²/ημέρα κατά τις ημέρες 8-11.

² Δινουτουξιμάμπη: 17,5 mg/m²/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση εντός 10-20 ωρών.

³ Ισοτρετινοΐνη: Για σωματικό βάρος άνω των 12 kg: 80 mg/m² από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής δόσης 160 mg/m²/ημέρα. Για σωματικό βάρος μέχρι και 12 kg: 2,67 mg/kg από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής ημερήσιας δόσης 5,33 mg/kg/ημέρα (στρογγυλοποίηση της δόσης στα πλησιέστερα 10 mg).

Πριν την έναρξη κάθε θεραπευτικού κύκλου, ανατρέξτε στον Πίνακα 3, για τον κατάλογο κριτηρίων που θα πρέπει ν' αξιολογηθούν.

Πίνακας 3: Κλινικά κριτήρια που θα πρέπει ν' αξιολογηθούν πριν την έναρξη κάθε θεραπευτικού κύκλου με Unituxin.

Τοξικότητα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η τοξικότητα από το ΚΝΣ να είναι Βαθμού 1 ή να έχει υποχωρήσει πλήρως και/ή η επιληπτική διαταραχή να είναι καλά ελεγχόμενη
Ηπατική δυσλειτουργία
Καθυστερήστε την έναρξη του πρώτου κύκλου μέχρι που η τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) να είναι μικρότερη από το πενταπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ΑΦΟ). Καθυστερήστε την έναρξη των κύκλων 2-6 μέχρι που η τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) να είναι μικρότερη από το 10πλάσιο του ΑΦΟ.
Θρομβοπενία
- Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι τουλάχιστον 20.000/µL. - Αν ο ασθενής έχει μεταστάσεις στο ΚΝΣ, καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου και προχωρήστε σε μετάγγιση αιμοπεταλίων, ώστε ο αριθμός των αιμοπεταλίων να διατηρείται τουλάχιστον στις 50.000/µL.
Αναπνευστική δυσλειτουργία
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η δύσπνοια ηρεμίας να έχει υποχωρήσει εντελώς και/ή ο περιφερικός κορεσμός σε οξυγόνο να είναι τουλάχιστον 94% στον αέρα.
Νεφρική δυσλειτουργία

Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η κάθαρση της κρεατινίνης ή ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) να είναι τουλάχιστον 70 mL/min/1,73 m²
Συστηματική λοίμωξη ή σήψη
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η συστηματική λοίμωξη ή η σήψη να έχουν υποχωρήσει πλήρως.
Λευκοπενία
Καθυστερήστε την έναρξη του πρώτου κύκλου μέχρι που ο απόλυτος αριθμός φαγοκυττάρων (APC) να είναι τουλάχιστον 1.000/μL.

Επιπλέον των παραπάνω κριτηρίων, η κρίση του κλινικού γιατρού θα πρέπει να υπεισέρχεται κατά την αξιολόγηση των καρδιαγγειακών λειτουργιών του ασθενούς.

Τροποποίηση της δόσης

Ο Πίνακας 4 παρέχει οδηγίες τροποποίησης της δόσης για δινουτουξιμάμπη, GM-CSF και IL-2. Αν οι ασθενείς πληρούν τα κριτήρια για τη διακοπή αυτών των φαρμάκων, η θεραπεία μπορεί να συνεχίζεται με ισοτρετινοΐνη, όπως κλινικά ενδείκνυται.

Πίνακας 4: Οδηγίες τροποποίησης της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με τη θεραπεία, κατά τη χορήγηση δινουτουξιμάμπης σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη.

Αλλεργικές αντιδράσεις	
<i>Βαθμού 1 ή 2</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Ελαττώστε την ταχύτητα ροής της έγχυσης στα 0,875 mg/m²/h. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	Ξαναρχίστε την έγχυση με την αρχική ταχύτητα ροής. Αν δεν γίνεται ανεκτή, ελαττώστε την ταχύτητα ροής στα 0,875 mg/m²/h.
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Διακόψτε αμέσως τη δινουτουξιμάμπη και το ενδοφλέβιο GM-CSF ή IL-2. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	- Αν παρατηρηθεί ταχεία υποχώρηση συμπτωμάτων και σημείων με τα παραπάνω μέτρα, ή έγχυση δινουτουξιμάμπης μπορεί να ξαναρχίσει με ταχύτητα ροής 0,875 mg/m²/h. - Να μην γίνει επανέναρξη GM-CSF ή IL-2 μέχρι την επόμενη ημέρα. - Για κύκλους με GM-CSF, ξεκινώντας από την επόμενη ημέρα, χορηγήστε τον GM-CSF στο 50% της δόσης του και, αν γίνεται ανεκτός, ο GM-CSF θα μπορεί να δοθεί σε πλήρη δόση μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης της δινουτουξιμάμπης στο συγκεκριμένο αυτό κύκλο. - Για κύκλους με IL-2, χορηγήστε την IL-2 στο 50% της δόσης της, ξεκινώντας από την επόμενη ημέρα και συνεχίστε για το υπόλοιπο του κύκλου. - Αν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν με την προσθήκη GM-CSF ή IL-2, διακόψτε τον GM-CSF ή την IL-2 και τη δινουτουξιμάμπη. - Επί αποδρομής των συμπτωμάτων την επόμενη ημέρα, ξαναρχίστε την δινουτουξιμάμπη στην ανεκτή ταχύτητα ροής έγχυσης, χωρίς GM-CSF ή IL-2.
Υποτροπή των συμπτωμάτων	- Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2 για τη συγκεκριμένη ημέρα. - Αν τα συμπτώματα υποχωρήσουν πλήρως τη συγκεκριμένη ημέρα, ξαναρχίστε την επόμενη ημέρα, μετά από χορήγηση φαρμακευτικής προετοιμασίας, σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
Επόμενοι κύκλοι	Διατηρήστε την ανεκτή ταχύτητα ροής έγχυσης της

	δινουτουξιμάμπης, σε όλους τους επόμενους κύκλους με GM-CSF ή IL-2.
Αναφυλαξία	
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	
	Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών	
<i>Βαθμού 3 (σοβαρό)</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα ενδοφλέβια GM-CSF ή IL-2. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	- Ξαναρχίστε την έγχυση δινουτουξιμάμπης στα 0,875 mg/m²/h. - Ξαναρχίστε GM-CSF ή IL-2 την επόμενη ημέρα στο 50% της δόσης τους, μέχρι την τελευταία δόση της δινουτουξιμάμπης για το συγκεκριμένο κύκλο.
Επόμενοι κύκλοι	- Αν ο ασθενής ανέχθηκε το 50% της δόσης του GM-CSF ή της IL-2, αρχίστε μ' αυτή τη δόση και με ροή έγχυσης της δινουτουξιμάμπης στα 0,875 mg/m²/h. Αν γίνονται ανεκτά, αυξήστε τη δόση του GM-CSF ή της IL-2 σε πλήρη την επόμενη ημέρα. - Αν ο GM-CSF δεν γίνεται ανεκτός στο 50% της δόσης του, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για τους υπόλοιπους κύκλους με GM-CSF. - Αν η IL-2 δεν γίνεται ανεκτή στο 50% της δόσης της, αντικαταστήστε τη με GM-CSF, για τους υπόλοιπους κύκλους της IL-2.
<i>Βαθμού 4 (απειλητικό για τη ζωή)</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2 για το συγκεκριμένο κύκλο. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Επόμενοι κύκλοι	- Αν το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια κύκλου με IL-2 αντικαταστήστε τη με GM-CSF, σε όλους τους υπόλοιπους κύκλους της IL-2. - Αν το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια κύκλου με GM-CSF, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη, σε όλους τους επόμενους κύκλους του GM-CSF.
Υπονατρίαμια	
<i>Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή) < 120 mmol/L, παρά την κατάλληλη θεραπεία με υγρά</i>	
	Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Υπόταση	
<i>Συμπτωματική και/ή συστηματική ΑΠ < 70 mmHg ή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά περισσότερο από το 15% της βασικής</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα ενδοφλέβια GM-CSF ή IL-2. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	- Ξαναρχίστε την έγχυση δινουτουξιμάμπης στα 0,875 mg/m²/h. - Αν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παραμένει σταθερή για τουλάχιστον 2 ώρες, ξαναρχίστε τον GM-CSF ή την IL-2. - Αν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παραμένει σταθερή για τουλάχιστον 2 ώρες, μετά την επανέναρξη του GM-CSF ή της IL-2, αυξήστε την ταχύτητα ροής της έγχυσης δινουτουξιμάμπης στα 1,75 mg/m²/h.
Υποτροπή των συμπτωμάτων	- Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2. - Ξαναρχίστε τη δινουτουξιμάμπη στα 0,875 mg/m²/h, αφού η ΑΠ σταθεροποιηθεί.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	- Ξαναρχίστε τα GM-CSF ή IL-2 την επόμενη ημέρα στο 50% της δόσης τους, εφόσον η ΑΠ παραμένει σταθερή. - Αρχίστε τα GM-CSF ή IL-2 στο 50% της δόσης τους, όταν συγχωρηγούνται με δινουτουξιμάμπη. Στη συνέχεια, αυξήστε σε πλήρη δόση χορήγησης, εφόσον ο ασθενής το ανέχεται, για το

	υπόλοιπο του κύκλου. • Αν ο GM-CSF δεν γίνεται ανεκτός στο 50% της δόσης του, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για το υπόλοιπο του κύκλου. • Αν η IL-2 δεν γίνεται ανεκτή στο 50% της δόσης της, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για το υπόλοιπο του κύκλου.
Επόμενοι κύκλοι	• Ξαναρχίστε τα GM-CSF ή IL-2 στο 50% της δόσης τους, αυξήστε σε πλήρη δόση την επόμενη ημέρα, εφόσον γίνονται ανεκτά. • Αν ο GM-CSF δεν γίνεται ανεκτός στο 50% της δόσης του, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για τους υπόλοιπους κύκλους του GM-CSF. • Αν η IL-2 δεν γίνεται ανεκτή στο 50% της δόσης της, αντικαταστήστε τη με GM-CSF, για όλους τους υπόλοιπους κύκλους της.
Νευρολογικές διαταραχές του οφθαλμού	
<i>Κόρη σε μυδρίαση με καθυστερημένο φωτοκινητικό αντανακλαστικό</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Χορηγήστε δινουτουξιμάμπη στα 0,875 mg/m²/h και ξαναρχίστε τα GM-CSF ή IL-2
Υποτροπή των συμπτωμάτων	• Διακόψτε τα δινουτουξιμάμπη, GM-CSF και IL-2 για τους υπόλοιπους κύκλους.
Επόμενοι κύκλοι	• Αν τα παθολογικά ευρήματα παραμείνουν σταθερά ή βελτιωθούν πριν τον επόμενο κύκλο, χορηγήστε δινουτουξιμάμπη στα 0,875 mg/m²/h και πλήρη δόση GM-CSF ή IL-2. • Αν αυτά γίνουν ανεκτά χωρίς επιδείνωση των συμπτωμάτων, χορηγήστε δινουτουξιμάμπη στα 1,75 mg/m²/h για τους επόμενους κύκλους. • Αν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν, διακόψτε τα δινουτουξιμάμπη, GM-CSF και IL-2 για τους υπόλοιπους κύκλους.
Ορονοσία	
<i>Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή)</i>	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Συστηματική λοίμωξη ή σήψη	
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2 για το υπόλοιπο του κύκλου.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Προχωρήστε με τους επόμενους προγραμματισμένους κύκλους δινουτουξιμάμπης και GM-CSF ή IL-2.
Πόνος	
<i>Βαθμού 4</i>	
	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Περιφερική νευροπάθεια	
<i>Βαθμού 2 περιφερική κινητική νευροπάθεια</i>	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
<i>Βαθμού 3 (αλλαγές της αισθητικότητας για πάνω από 2 εβδομάδες, αντικειμενική κινητική αδυναμία) ή Βαθμού 4</i>	
	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Άτυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Unituxin σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Unituxin δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση.

Θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 ωρών.

Η έναρξη της έγχυσης γίνεται με ταχύτητα ροής 0,875 mg/m²/h και η ροή αυτή διατηρείται για 30 λεπτά. Ακολούθως η ταχύτητα ροής αυξάνεται στα 1,75 mg/m²/h και συνεχίζεται με αυτό το ρυθμό για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα της έγχυσης, εφόσον το φάρμακο γίνεται ανεκτό. Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί και μέχρι τις 20 ώρες, με σκοπό την ελαχιστοποίηση, κατά την έγχυση, των αντιδράσεων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8) που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί μετά την παρέλευση 20 ωρών, ακόμη κι αν δεν είναι δυνατή η χορήγηση της πλήρους δόσης μέσα σ' αυτό το χρονικό διάστημα.

Φαρμακευτική προετοιμασία πριν την έναρξη της κάθε έγχυσης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.4)

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγησή, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία (Βαθμού 4) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αλλεργικές αντιδράσεις

Φαρμακευτική προετοιμασία με αντιϊσταμινικά (π.χ., υδροξυζίνη ή διφαινυδραμίνη) θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση τουλάχιστον 20 λεπτά πριν την έναρξη έγχυσης της δινουτουξιμάμπης. Συνιστάται να επαναλαμβάνεται η χορήγηση του αντιϊσταμινικού φαρμακευτικού προϊόντος κάθε 4-6 ώρες, όπως απαιτείται, κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Unituxin. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων κατά την έγχυση για διάστημα 4 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Unituxin.

Επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και υδροκορτιζόνη για ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμες δίπλα στην κλίνη του ασθενούς, για την αντιμετώπιση επικίνδυνων για τη ζωή αλλεργικών αντιδράσεων, κατά τη χορήγηση της δινουτουξιμάμπης. Για τη θεραπεία παρόμοιων αντιδράσεων, συνιστάται να χορηγείται η υδροκορτιζόνη με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus) και η επινεφρίνη επίσης με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus) μία φορά κάθε 3-5 λεπτά, όπως απαιτείται και ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλεργικής αντίδρασης, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να ελαττωθεί ή και η θεραπεία να διακοπεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Η πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών είναι μεγαλύτερη, όταν η δινουτουξιμάμπη συγχωρηγείται με ιντερλευκίνη-2. Συνιστάται η χορήγηση μετολαζόνης από το στόμα ή φουροσεμίδης ενδοφλεβίως κάθε 6-12 ώρες, όπως απαιτείται. Χορήγηση οξυγόνου, υποστήριξη της αναπνοής και θεραπεία υποκατάστασης με αλβουμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τις ανάγκες και ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Στα χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία περιλαμβάνονται υπόταση, γενικευμένο οίδημα, ασκίτης, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με υπολευκωματιναιμία και αιμοσυμπύκνωση.

Πόνος

Έντονος πόνος (Βαθμού 3 ή 4) παρουσιάζεται πιο συχνά κατά το πρώτο 4ήμερο σχήμα της δινουτουξιμάμπης, συχνά υποχωρώντας με το χρόνο, στους επόμενους κύκλους.

Σε περίπτωση έντονου πόνου, η ταχύτητα ροής έγχυσης του Unituxin θα πρέπει να ελαττώνεται σε 0,875 mg/m² /ώρα. Θα πρέπει να γίνεται διακοπή του Unituxin αν ο πόνος δεν ελέγχεται επαρκώς, παρά την ελάττωση του ρυθμού έγχυσης και την εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων στο μέγιστο δυνατό βαθμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

20 λεπτά πριν την έναρξη κάθε έγχυσης δινουντουξιμάμπης θα πρέπει να χορηγείται παρακεταμόλη από το στόμα και να επαναλαμβάνεται κάθε 4-6 ώρες, όπως χρειάζεται. Συνιστάται η τακτική χορήγηση παρακεταμόλης κάθε 4-6 ώρες, όταν συγχωρηγείται ιντερλευκίνη-2. Ιβουπροφαίνη από το στόμα κάθε 6 ώρες στα ενδιάμεσα των δόσεων της παρακεταμόλης θα πρέπει να χορηγείται, αν αυτό απαιτείται για επίμονο πόνο. Η ιβουπροφαίνη θα πρέπει να αποφεύγεται επί ενδείξεων θρομβοπενίας, αιμορραγίας ή νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ένα οπιοειδές παράγωγο, όπως είναι η θειϊκή μορφίνη, συνιστάται να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση πριν από κάθε έγχυση δινουντουξιμάμπης και να συνεχίζεται με ενδοφλέβια έγχυση κατά και μέχρι και 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης της δινουντουξιμάμπης, συνιστάται η χορήγηση επιπλέον ενδοφλεβίων bolus δόσεων οπιοειδούς για την αντιμετώπιση του πόνου, μέχρι και μια φορά κάθε 2 ώρες. Αν η μορφίνη δεν γίνεται ανεκτή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν φαιντανύλη ή υδρομορφόνη.

Η λιδοκαΐνη μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση (2 mg/kg σε 50 mL φυσιολογικού ορού) εντός 30 λεπτών πριν την έναρξη κάθε έγχυσης δινουντουξιμάμπης και να συνεχιστεί με στάγδην έγχυση με ταχύτητα ροής 1 mg/kg/h για μέχρι και 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η έγχυση της ξυλοκαΐνης θα πρέπει να διακοπεί, αν ο ασθενής εμφανίσει ζάλη, μούδιασμα γύρω από το στόμα ή εμβοές ώτων.

Κατά το χρονικό σημείο έναρξης της φαρμακευτικής προετοιμασίας με μορφίνη, μπορεί να χορηγηθεί γκαμπαπεντίνη, σε από του στόματος δόση 10 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί στη συνέχεια να αυξηθεί (μέχρι και 60 mg/kg/ημέρα ή 3.600 mg/ημέρα), όπως καθίσταται αναγκαίο για την αντιμετώπιση του πόνου.

Υπόταση

Διάλυμα φυσιολογικού ορού (χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL ή 0,9%) σε δόση 10 mL/kg, θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως μέσα σε μία ώρα, ακριβώς πριν την έγχυση της δινουντουξιμάμπης. Αν εμφανιστεί υπόταση, το παραπάνω μέτρο μπορεί να επαναληφθεί, ή μπορούν να δοθούν αλβουμίνη ή συμπυκνωμένα ερυθρά, όπως κλινικά ενδείκνυται. Συνιστάται επίσης η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, αν αυτό είναι απαραίτητο για την αποκατάσταση μιας επαρκούς πίεσης διήθησης.

Νευρολογικές διαταραχές του οφθαλμού

Οφθαλμικές διαταραχές ενδέχεται να εμφανιστούν, ιδιαίτερα σε κατ' επανάληψη κύκλους (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι μεταβολές συνήθως υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση και να παρακολουθούνται για αλλαγές στην όρασή τους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας με δινουντουξιμάμπη.

Συστηματικές λοιμώξεις

Οι ασθενείς έχουν συνήθως κεντρικό φλεβικό καθετήρα τοποθετημένο και, ως αποτέλεσμα προηγηθείσας μεταμόσχευσης αυτόλογων βλαστοκυττάρων, είναι πιθανό να βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με κίνδυνο να εμφανίσουν συστηματική λοίμωξη. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να έχουν καμία ένδειξη συστηματικής λοίμωξης και οποιαδήποτε λοίμωξη που έχει εντοπιστεί θα πρέπει να είναι υπό έλεγχο.

Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Έχουν αναφερθεί ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ασθενείς που έλαβαν Unituxin (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Unituxin, οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά.

Ατυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο

Έχει αναφερθεί αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, χωρίς τεκμηριωμένη συνυπάρχουσα λοίμωξη και το οποίο καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αναιμία και υπέρταση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα, τα οποία περιλαμβάνουν έλεγχο της κατάστασης της ενυδάτωσης του οργανισμού, των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, της αναιμίας και της υπέρτασης.

Πρόσληψη νατρίου

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι είναι, στην ουσία, «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεων με συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Κορτικοστεροειδή

Δεν συνιστάται η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κορτικοστεροειδή, λόγω της πιθανής παρεμπόδισης της ανοσολογικής ενεργοποίησης, η οποία είναι απαραίτητη για τη θεραπευτική δράση της δινουτουξιμάμπης.

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Μετά από μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων, η χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης δεν συνιστάται. Αν είναι απαραίτητη, η χρήση της θα πρέπει να περιορίζεται στις πρώτες 100 ημέρες μετά τη MAB, αφού η ανοσοσφαιρίνη μπορεί να παρεμποδίσει την κυτταρική κυτταροτοξικότητα που εξαρτάται από τη δινουτουξιμάμπη. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ανοσοσφαιρίνη εντός δύο εβδομάδων πριν, όπως και μιας εβδομάδας μετά, την ολοκλήρωση κάθε κύκλου με Unituxin.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων όταν η δινουτουξιμάμπη συγχωρηγείται μαζί με ιντερφερόνη-2. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή όταν συνδυάζονται τα δύο αυτά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δινουτουξιμάμπης σε έγκυο γυναίκα.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, συνιστάται η χρήση αντισύλληψης για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Unituxin.

Θηλασμός

Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της δινουτουξιμάμπης στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Unituxin. Το συνιστώμενο χρονικό διάστημα μεταξύ διακοπής θεραπείας και θηλασμού είναι 6 μήνες.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της δινουτουξιμάμπης στην ανθρώπινη αναπαραγωγική ικανότητα δεν είναι γνωστές. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας ούτε σε ζώα. Ωστόσο, δεν έχουν παρατηρηθεί αρνητικές επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Unituxin εμφανίζει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη των χαρακτηριστικών ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε τέσσερις κλινικές μελέτες (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A και DIV-NB-201) της δινουτουξιμάμπης σε ασθενείς (N=984) με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, συνοψίζονται στον Πίνακα 5. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες ορίζονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν δινουτουξιμάμπη, GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όπου οι ασθενείς έλαβαν μόνο ισοτρετινοΐνη, στα πλαίσια της ANBL0032, μιας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης, κεντρικής μελέτης, και τα οποία συμβάντα έχουν εύλογη μηχανιστική σχέση με τη θεραπεία με δινουτουξιμάμπη. Οι όροι που αναφέρθηκαν αρχικά έχουν κωδικοποιηθεί σε προτιμητέους όρους (χρησιμοποιώντας το Ιατρικό Λεξικό για Ρυθμιστικές Δραστηριότητες [MedDRA]).

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν όταν η δινουτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη. Αφού όμως αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη, είναι δύσκολη η εξακρίβωση μιας αιτιώδους σχέσης της κάθε ανεπιθύμητης ενέργειας με ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Οι πιο συχνές (εμφανίζονται σε άνω του 30% των ασθενών) ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά την εξέλιξη των μελετών για το νευροβλάστωμα ήταν υπόταση (67%), πόνος (66%), υπερευαισθησία (56%), πυρετός (53%), κνίδωση (49%), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών (45%), αναιμία (45%), υποκαλιαίμια (41%), ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (40%), υπονατρίαμία (37%), αύξηση της τιμής της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (35%), ελάττωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων (34%) και ελάττωση του αριθμού των ουδετεροφίλων (31%). Επίσης αναφέρθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες χαρακτηριστικές αλλεργικής αντίδρασης - συμπεριλαμβανομένων της αναφυλακτικής αντίδρασης (18%) και του βρογχοσπασμού (4%).

Συνοψιση σε πίνακα του καταλόγου των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για ασθενείς που έλαβαν δινουτουξιμάμπη σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη συνοψίζονται στον Πίνακα 5. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με την ταξινόμηση συστήματος οργάνων κατά MedDRA και με τη συχνότητα εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Μέσα σε κάθε ομάδα ταξινόμησης της συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια μελετών σε ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, οι οποίοι έλαβαν δινουτουξιμάμπη σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη.

Ταξινόμηση Συστήματος Οργάνων	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και		Λοίμωξη που σχετίζεται	

Ταξινόμηση Συστήματος Οργάνων	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
παρασιτώσεις		με τη συσκευή, αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις, βακτηριαίμια, εντεροκολίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Άτυπο αιμολυτικό- ουραιμικό σύνδρομο
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση, υπερευαισθησία	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών	Ορονοσία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υπερθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία, υπονατρίαιμία, υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία, υπολευκοματιναιμία, υπεργλυκαιμία, ελαττωμένη όρεξη	Υπομαγνησιαίμια, οξέωση, υπογλυκαιμία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Οφθαλμικές διαταραχές		Θάμβος οράσεως, φωτοφοβία, μυδρίαση	Ανισοκορία
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία (φλεβοκομβική, κοιλική, κοιλιακή)		Κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, υπόταση, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Υποξία, βήχας, δύσπνοια	Βρογχόσπασμος, πνευμονικό οίδημα	Συριγμός, οίδημα λάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, έμετος, ναυτία	Δυσκοιλιότητα, αιμορραγία κατώτερου πεπτικού	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση, κνησμός	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, πρωτεϊνουρία, αιματουρία	Νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρετός, άλγος ¹ , οίδημα προσώπου	Περιφερικό οίδημα, φρίκια, κόπωση, ευερεθιστότητα, αντίδραση στο σημείο της ένεσης	
Παρακλινικές εξετάσεις	Ελαττωμένος αριθμός αιμοπεταλίων,	Αυξημένη γ-γλουταμυλική	Θετική αιμοκαλλιέργεια

Ταξινόμηση Συστήματος Οργάνων	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	ελαττωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, ελαττωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ελαττωμένος αριθμός ουδετεροφίλων, αυξημένη τιμή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αυξημένη τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης	τρανσφεράση, αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα, αυξημένο βάρος	

¹ Περιλαμβάνει τους προτιμητέους όρους κοιλιακό άλγος, κοιλιακό άλγος στην άνω κοιλιά, αρθραλγία, ραχιαλγία, άλγος κύστεως, οστικό άλγος, θωρακικό άλγος, άλγος στο πρόσωπο, άλγος στα ούλα, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυαλγία, αυχεναλγία, νευραλγία, στοματοφαρυγγικό άλγος, άλγος σε κάποιο άκρο και πρωκταλγία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για οδηγίες σχετικά με τη σταδιακή μείωση της δόσης ή τη διακοπή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για ενέργειες που πρέπει να γίνουν αναφορικά με συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Οι σοβαρές αντιδράσεις κατά την έγχυση, για τις οποίες απαιτήθηκε άμεση παρέμβαση, όπως υποστήριξη της αρτηριακής πίεσης, θεραπεία με βρογχοδιαστολείς, κορτικοστεροειδή, μείωση της ταχύτητας ροής της έγχυσης, διακοπή της έγχυσης ή οριστική διακοπή του Unituxin, περιλάμβαναν οίδημα προσώπου και του ανώτερου αεραγωγού, δύσπνοια, βρογχόσπασμο, συριγμό, κνίδωση και υπόταση. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν, γενικά, κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Unituxin. Σοβαρές αναφυλακτικές/αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί στο 14% των ασθενών. Λόγω αλληλεπικαλυπτόμενων συμπτωμάτων και σημείων, σε μερικές περιπτώσεις δεν ήταν δυνατή η διάκριση ανάμεσα σε αντιδράσεις οφειλόμενες στην έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις.

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών αποτέλεσε μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (στο 45% των ασθενών) και εμφανίστηκε συχνότερα όταν το Unituxin χορηγείτο μαζί με IL-2, ήταν δε σοβαρό ($\geq$ Βαθμού 3) στο 14% των ασθενών.

Άλγος

Άλγος τυπικά εμφανιζόταν κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Unituxin και πιο συχνά αναφερόταν ως άλγος κοιλιακό, γενικευμένο, άλγος σε κάποιο άκρο, ραχιαλγία, νευραλγία, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος και αρθραλγία, το 41% των ασθενών παρουσίασε έντονο πόνο. Αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένων οπιοειδών ενδοφλεβίως, θα πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε δόση του Unituxin και να συνεχίζονται για δύο ώρες μετά τη ολοκλήρωση της χορήγησής του.

Περιφερική νευροπάθεια αισθητικού τύπου έχει αναφερθεί στο 3% των ασθενών και περιφερική νευροπάθεια κινητικού τύπου στο 2% των ασθενών, σε λιγότερο από 1% των ασθενών όμως παρουσιάστηκε σοβαρή περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες εμφανίστηκαν τουλάχιστον στο 25% των ασθενών που έλαβαν Unituxin, περιλάμβαναν υπονατρία και υποκαλιαιμία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά με υπερδοσολογία της δινουτουξιμάμπης. Σε κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί προγραμματισμένα δόσεις δινουτουξιμάμπης μέχρι και 120 mg/m² (60 mg/m²/ημέρα), με χαρακτηριστικά ανεπιθύμητων αντιδράσεων παρόμοια με τα περιγραφόμενα στην παράγραφο 4.8. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα και σημεία ανεπιθύμητων αντιδράσεων και να εφαρμόζεται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC16

Μηχανισμός δράσης

Η δινουτουξιμάμπη είναι ένα χημειοκτόνο μονοκλωνικό αντίσωμα που αποτελείται από μεταβλητές περιοχές βαρέων και ελαφρών αλυσών ποντικού και τη σταθερή περιοχή της βαρείας αλυσού της ανθρώπινης IgG1 και της ελαφράς αλυσού κ. Η δινουτουξιμάμπη αντιδρά ειδικά με το γαγγλιόσίδιο GD2, το οποίο εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην επιφάνεια των κυττάρων του νευροβλαστώματος, ενώ εκφράζεται ελάχιστα στην επιφάνεια των φυσιολογικών ανθρώπινων νευρώνων, των περιφερικών ινών του πόνου και των δερματικών μελανοκυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχει δείχθει ότι η δινουτουξιμάμπη δεσμεύεται από τα κύτταρα σε κυτταρικές σειρές νευροβλαστώματος που είναι γνωστό ότι εκφράζουν GD2 in vitro. Επιπλέον έχει δείχθει, in vitro, ότι το φάρμακο επάγει τόσο την εξαρτώμενη από αντίσωμα και μεσολαβούμενη από κύτταρα κυτταροτοξικότητα (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), όσο και την κυτταροτοξικότητα την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα. Ειδικότερα, επί παρουσίας ανθρώπινων κυττάρων-τελεστών, συμπεριλαμβανομένων μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC) και κοκκιοκυττάρων από υγιείς δότες, η δινουτουξιμάμπη βρέθηκε να μεσολαβεί προκαλώντας τη λύση αρκετών κυτταρικών σειρών νευροβλαστώματος, κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Τα κοκκιοκύτταρα βρέθηκαν να είναι πιο αποτελεσματικά από τα μονοπύρηννα περιφερικού αίματος στη διαμεσολάβηση της εξαρτώμενης από δινουτουξιμάμπη κυτταροτοξικότητας εναντίον κυττάρων νευροβλαστώματος, με επίταση της κυτταρικής λύσης να παρατηρείται όταν προστίθεται GM-CSF. Επιπλέον, μελέτες in vivo δείχνουν ότι η δινουτουξιμάμπη, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με IL-2, μπορεί να προκαλέσει μερική αναστολή της ανάπτυξης του όγκου σε ποντικούς. Η ενίσχυση της ADCC δραστηριότητας, παρουσία GM-CSF και IL-2, αποτέλεσε και το σκεπτικό για το συνδυασμό αυτών των κυτοκινών με τη δινουτουξιμάμπη σε κλινικές μελέτες.

Μη κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η προκαλούμενη από δινουτουξιμάμπη νευροτοξικότητα οφείλεται πιθανώς στην επαγωγή μηχανικής αλλοδυνίας, η οποία προκαλείται μέσω αντίδρασης της δινουτουξιμάμπης με αντιγόνο GD2, το οποίο εντοπίζεται στην επιφάνεια περιφερικών νευρικών ινών και/ή μυελίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ANBL0032 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε τα αποτελέσματα της

δινουτουξιμάμπης, όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ισοτρετινοΐνης, σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου για νευροβλάστωμα. Ο ορισμός του «υψηλού κινδύνου» για το νευροβλάστωμα βασιζόταν στην ηλικία του ασθενούς (άνω των 12 μηνών) και το στάδιο του όγκου κατά τη διάγνωση και/ή την παρουσία βιολογικών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός του γονιδίου MYCN.

Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 11 μηνών ως 15 ετών και προηγουμένως είχαν επιδείξει μια, τουλάχιστον, μερική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία εφόδου, που ακολουθήθηκε από MAB και ακτινοθεραπεία. Μετά την MAB, 226 ασθενείς κατατάχθηκαν τυχαία, σε αναλογία 1:1, είτε στο καθιερωμένο σκέλος θεραπείας (έξι κύκλοι ισοτρετινοΐνης) είτε στο σκέλος ανοσοθεραπείας με δινουτουξιμάμπη (πέντε κύκλοι δινουτουξιμάμπης σε συνδυασμό με, εναλλασσόμενα, GM-CSF και IL-2, και σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ισοτρετινοΐνη για έξι κύκλους). Η δινουτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε δόση ισοδύναμη με 17,5 mg/m²/ημέρα, για τέσσερις διαδοχικές ημέρες (Ημέρες 4-7) των Κύκλων 1-5. Ο παράγοντας GM-CSF χορηγήθηκε σε δόση 250 μg/m²/ημέρα κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1, 3 και 5, καθημερινά για 14 ημέρες. Η IL-2 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με δινουτουξιμάμπη με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για τέσσερις ημέρες κατά την Εβδομάδα 1 των Κύκλων 2 και 4 σε δόση 3,0 MIU/m²/ημέρα και κατά την Εβδομάδα 2 των Κύκλων 2 και 4 σε δόση 4,5 MIU/m²/ημέρα. Σε καθένα από τους έξι κύκλους, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων, τόσο οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου, όσο και αυτοί της ομάδας ανοσοθεραπείας με δινουτουξιμάμπη, έλαβαν ισοτρετινοΐνη από το στόμα σε δόση 160 mg/m²/ημέρα (χορηγούμενη ως 80 mg/m², δύο φορές ημερησίως).

Η πρωτεύουσα παράμετρος έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ελεύθερο συμβάντων διάστημα (ΕΣΔ), αξιολογούμενο από τον ερευνητή και οριζόμενο ως το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη εμφάνιση υποτροπής, εξελισσόμενης νόσου, δευτερογενούς κακοήθειας ή θανάτου. Η πρωτεύουσα, με πρόθεση για θεραπεία ανάλυση, εντόπισε μια βελτίωση του ΕΣΔ για την ανοσοθεραπεία δινουτουξιμάμπης μαζί με ισοτρετινοΐνη, σε σύγκριση με μόνο ισοτρετινοΐνη. Οι εκτιμήσεις για το ΕΣΔ στα 2 χρόνια ήταν 66 % μεταξύ ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία δινουτουξιμάμπης μαζί με ισοτρετινοΐνη σε αντιδιαστολή με 48 %, σε ασθενείς που έλαβαν μόνο ισοτρετινοΐνη (δοκιμασία log-rank, p=0,033), αν κι αυτή η διαφορά δεν παρουσίασε τυπική στατιστική σημαντικότητα, σύμφωνα με το προκαθορισμένο σχέδιο για ενδιάμεσες αναλύσεις. Επιπλέον, η συνολική επιβίωση (ΣΕ) αξιολογήθηκε για 3 έτη παρακολούθησης ως δευτερεύον τελικό σημείο μετά την ανάλυση του ΕΣΔ, με μια σημαντική βελτίωση να παρατηρείται μεταξύ των ασθενών του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία, οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν ανοσοθεραπεία δινουτουξιμάμπης μαζί με ισοτρετινοΐνη, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν ισοτρετινοΐνη μόνο. Οι εκτιμήσεις για τη συνολική επιβίωση στα 3 έτη ήταν 80% και 67%, για ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία δινουτουξιμάμπης μαζί με ισοτρετινοΐνη, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν ισοτρετινοΐνη, αντίστοιχα (δοκιμασία log-rank, p=0,0165). Η μακροπρόθεσμη συνολική επιβίωση αξιολογήθηκε για 5 χρόνια παρακολούθησης μετά την ανάλυση του ΕΣΔ και συνέχισε να παρουσιάζει πλεονέκτημα επιβίωσης για ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία δινουτουξιμάμπης μαζί με ισοτρετινοΐνη, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν ισοτρετινοΐνη μόνο. Οι εκτιμήσεις για τη συνολική επιβίωση στην 5ετία ήταν 74% για την ανοσοθεραπεία δινουτουξιμάμπης και 57% για την ισοτρετινοΐνη μόνο (δοκιμασία log-rank, p=0,030).

Η ανάλυση υποομάδων ανάλογα με την ανταπόκριση του ΕΣΔ και της ΣΕ υπέδειξε ότι ασθενείς με ελάχιστη υπολειμματική νόσο, υπερπλοειδία του DNA, όπως και αυτοί που είχαν λάβει μυελό που είχε καθαριστεί από τη νόσο, ενδέχεται να μην έχουν ωφεληθεί από την ανοσοθεραπεία με δινουτουξιμάμπη.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Δεδομένα από 409 ασθενείς που συμμετείχαν σε αρκετές μελέτες για το νευροβλάστωμα και με δείγματα διαθέσιμα για την ανίχνευση ανθρώπινων αντιχημικών αντισωμάτων (HACA), έδειξαν ότι 71 (17%) ανέπτυξαν δεσμευτικά αντισώματα και 15 (4%) εμφάνισαν ανταπόκριση εξουδετερωτικού αντισώματος. Οι συγκεντρώσεις της δινουτουξιμάμπης στο πλάσμα και, ιδιαίτερα τα επίπεδα ναδύρ, είχαν την τάση να είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με HACA. Δεν υπήρξε εμφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης των συγκεκριμένων αντισωμάτων και αλλεργικών αντιδράσεων.

Η επίπτωση σχηματισμού αντισωμάτων εξαρτάται πάρα πολύ από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου προσδιορισμού και, για το λόγο αυτό, η σύγκριση της επίπτωσης εμφάνισης αντισωμάτων έναντι της δινουτουξιμάμπης με την επίπτωση εμφάνισης αντισωμάτων σε άλλα προϊόντα μπορεί να αποβεί παραπλανητική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει μεταθέσει χρονικά την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων από μελέτες με Unituxin σε μια ή περισσότερες υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού με νευροβλάστωμα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση του φαρμάκου).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της δινουτουξιμάμπης αξιολογήθηκε σε μια κλινική μελέτη του Unituxin σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη. Στη μελέτη αυτή, 27 παιδιά με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου (ηλικίας: $3,9 \pm 1,9$ ετών) έλαβαν μέχρι και 5 κύκλους Unituxin στα $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 ως 20 ωρών, για 4 διαδοχικές ημέρες, κάθε 28 ημέρες. Η μέση ($\pm$ σταθερή απόκλιση) μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, η οποία παρατηρήθηκε μετά την 4^η έγχυση ήταν $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/mL}$. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε στα 5,2 L.

Βιομετασχηματισμός

Η δινουτουξιμάμπη είναι μια πρωτεΐνη, για την οποία η αναμενόμενη μεταβολική οδός είναι η διάσπαση σε μικρά πεπτιδικά και μεμονωμένα αμινοξέα μέσω πρωτεολυτικών ενζύμων, τα οποία είναι «πανταχού παρόντα». Δεν έχουν διεξαχθεί κλασσικές μελέτες βιομετασχηματισμού.

Αποβολή

Ο γεωμετρικός μέσος της κάθαρσης ήταν 0,025 L/ώρα και αυξανόταν αναλόγως του σωματικού βάρους. Ο τελικός χρόνος ημιζωής εκτιμήθηκε στις 10 (± 6) ημέρες.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η οποία βασίστηκε σε όλα τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, υποδεικνύει ότι η διαθεσιμότητα της δινουτουξιμάμπης δεν επηρεάζεται από την ηλικία, τη φυλετική καταγωγή, το φύλο, τα συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα (IL-2, GM-CSF), ούτε από την παρουσία συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών, νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, η παρουσία HACA (ανθρώπινων αντιχμαιορικών αντισωμάτων) φαίνεται πως αυξάνει την κάθαρση της δινουτουξιμάμπης κατά 60%, περίπου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Η δινουτουξιμάμπη (ή αλλιώς το μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού 14.18) έχει χορηγηθεί σε ποντικούς, κουνέλια, αρουραίους και σκύλους, με σχήματα απλής ή επαναλαμβανόμενης δόσης, που ξεπερνούν τη δόση που χρησιμοποιείται κλινικά. Αξιοσημείωτα ευρήματα περιλάμβαναν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη θεραπεία και αφορούσαν το ήπαρ σε αρουραίους (χαρακτηρίζονταν από κεντρολοβιώδη συμφόρηση, ανώμαλη κυτταρική διαίρεση, ηπατοκυτταρική νέκρωση και ίνωση γύρω από την κεντρική φλέβα/μεσολόβια ίνωση) που μπορεί να σχετίζονται με τις κυκλοφορικές διαταραχές και μεταβολές που υποδεικνύουν εντονότερη αιμοποίηση (αυξημένο δείκτη δικτυοερυθροκυττάρων και/ή αριθμό αιμοπεταλίων, αυξημένη κυτταροβρίθεια αιμοποιητικών κυττάρων στον οστικό μυελό του μηριαίου οστού και του στέρνου και/ή εξωμυελική αιμοποίηση σε ήπαρ και σπλήνα). Η ένταση αυτών των αλλοιώσεων φάνηκε να είναι πολύ ελαφρά έως ελαφρά, οι δε αλλοιώσεις αποκαταστάθηκαν ή έδειξαν τάση αποκατάστασης μετά την παύση της χορήγησης του φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία τοξικότητας από το ΚΝΣ.

Φαρμακολογία ασφαλείας

Η δινουτουξιμάμπη χορηγήθηκε σε πιθήκους του γένους *Cynomolgus* με αποτέλεσμα επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες συνίσταντο σε μέτρια αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ένα στα τρία ζώα) και της καρδιακής συχνότητας (δύο στα τρία ζώα). Δεν παρατηρήθηκαν άμεσες επιδράσεις σε ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους ή στο αναπνευστικό σύστημα.

Διάφορα

Δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες για να αξιολογηθεί η δυνατότητα της δινουτουξιμάμπης να προκαλέσει καρκινογένεση, γονιδιακή τοξικότητα ή αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα. Η χορήγηση δινουτουξιμάμπης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν κατέληξε σε ανεπιθύμητες επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα, με έκθεση σε δόσεις τουλάχιστον 60 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται κλινικά.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συμβατικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα. Αυτές οι μελέτες συνηγορούν για το τρέχον δοσολογικό σχήμα της δινουτουξιμάμπης στα 17,5 mg/m²/ημέρα, με χορήγηση για τέσσερις συνεχόμενες ημέρες κατά τη διάρκεια πενταμηνιαίων κύκλων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 20 (E 432)
Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

18 μήνες

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε συνθήκες περιβάλλοντος (θερμοκρασία μικρότερη από 25°C).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/διάλυσης αποκλείει κάθε κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες χρήσης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από διαυγή ύαλο Τύπου Ι με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και με σφράγισμα flip-off από αλουμίνιο, που περιέχει 5 mL συμπυκνώματος για διάλυμα προς έγχυση.

Κάθε χαρτόκουτο περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο ακριβής όγκος του συμπυκνώματος Unituxin για διάλυμα προς έγχυση, ο οποίος απαιτείται για τη δόση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2) θα πρέπει να ενεθεί μέσα σε σάκο των 100 mL με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προς έγχυση.

Ο απαιτούμενος όγκος δινουτουξιμάμπης θα πρέπει να αφαιρείται και, στη συνέχεια, να ενίεται μέσα σε ένα σάκο των 100 mL με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προς έγχυση. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να αναμειγνύεται με ήπια αναστροφή.

Η διάλυση θα πρέπει να λαμβάνει χώρα υπό άσηπτες συνθήκες. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Για τη διάρκεια ζωής μετά την αραίωση, βλ. παράγραφο 6.3. Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών από την παρασκευή του.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9F
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ.: +44 (0)1932 664884
Φαξ: +44 (0)1932 573800
E-mail: druginfo@unither.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1022/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

United Therapeutics Corporation
1040 Spring Street
Silver Spring, Maryland 20910
Η.Π.Α.

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός έξι μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη επεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (MEMA): Με σκοπό να αξιολογηθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ασφάλειας της δινουτουξιμάμπης σε ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου (συμπεριλαμβάνονται κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, επιπολασμός οργανικής δυσλειτουργίας, μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ανάπτυξη και ιδιαίτερα του ενδοκρινικού συστήματος, ελάττωση της ακουστικής ικανότητας, καρδιοτοξικότητα και δεδομένα επιβίωσης), ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα από μια μελέτη ασφαλείας σειράς ασθενών. Το πρωτόκολλο της μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί εντός 3 μηνών από την απόφαση της ΕΚ. Η αναφορά των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί από MEMA: Με σκοπό την καλύτερο προσδιορισμό των χαρακτηριστικών ασφάλειας και ανοσογονικότητας του Unituxin και της επίδρασής του στη φαρμακολογική έκθεση, ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης ασφάλειας. Η αναφορά των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί από	06/2029
	12/2018

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση χωρίς κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Unituxin 3,5 mg/mL, συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση
δινουτουξιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

**1 mL συμπυκνώματος περιέχει 3,5 mg δινουτουξιμάμπης.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 17,5 mg δινουτουξιμάμπης σε 5 mL.**

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ιστιδίνη
Πολυσορβικό 20 (E 432)
Χλωριούχο νάτριο
Ενέσιμο ύδωρ

Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση
1 Φιαλίδιο
17,5 mg/5 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1022/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Unituxin 3,5 mg/mL στείρο συμπύκνωμα
δινουτουξιμάμπη
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

17,5 mg/5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Unituxin 3.5 mg/mL, συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση δινουτουξιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό το φύλλο οδηγιών θα διαβαστεί από κάποιο νεαρό άτομο που θα παίρνει αυτό το φάρμακο, συνήθως όμως θα πρόκειται για κάποιον γονέα/κάποιον που θα φροντίζει για το άτομο αυτό. Μολαταύτα, το φύλλο οδηγιών, σ' όλη έκτασή του, θα αναφέρεται σε «σας».

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Απευθυνθείτε στον φαρμακοποιό σας εάν χρειαστείτε περισσότερες πληροφορίες ή συμβουλές.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τί περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Unituxin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού να σας δοθεί το Unituxin
3. Πώς θα σας δοθεί το Unituxin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Unituxin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Unituxin και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Unituxin

Το Unituxin είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο που περιέχει τη δραστική ουσία με το όνομα δινουτουξιμάμπη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Δρουν όπως και τα αντισώματα που παράγονται με φυσικό τρόπο από τον οργανισμό. Βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να «στοχοποιήσει» ορισμένα κύτταρα, όπως είναι τα καρκινικά, «κολλώντας» πάνω τους.

Ποια είναι η χρήση του Unituxin

Το Unituxin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του «νευροβλαστώματος υψηλού κινδύνου» σε μωρά, παιδιά και εφήβους, ηλικίας από 12 μηνών έως και 17 ετών.

Το νευροβλάστωμα είναι ένα είδος καρκίνου που αναπτύσσεται από παθολογικά νευρικά κύτταρα στον οργανισμό. Μερικές κατηγορίες νευροβλαστώματος ταξινομούνται ως «υψηλού κινδύνου», όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε διάφορα μέρη του σώματος και περιέχει ορισμένους τύπους κυττάρων. Τα νευροβλαστώματα υψηλού κινδύνου έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επανεμφάνισης, μετά από θεραπεία.

Με σκοπό την ελάττωση του κινδύνου επανεμφάνισης του καρκίνου, το Unituxin χορηγείται στο τελευταίο στάδιο της θεραπείας, ώστε να εξαφανίσει μικρά υπολείμματα νόσου που ενδέχεται να παραμένουν μετά την ανταπόκριση του καρκίνου στη χημειοθεραπεία, τη χειρουργική θεραπεία και μια αυτόλογη (με δότη τον ίδιο τον ασθενή) μεταμόσχευση κυττάρων αίματος.

Πώς δρα το Unituxin

Το Unituxin αναγνωρίζει και προσδένεται σ' ένα στόχο της κυτταρικής επιφάνειας που ονομάζεται «GD2». Το GD2 εντοπίζεται στην επιφάνεια των κυττάρων του νευροβλαστώματος. Όταν το Unituxin προσδένεται πάνω στα καρκινικά κύτταρα που φέρουν το GD2, το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς αρχίζει να επιτίθεται σ' αυτά τα κύτταρα και να τα σκοτώνει.

Έχει δείχθει ότι το Unituxin καθυστερεί την πρόοδο της υποτροπής της νόσου και αυξάνει την επιβίωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το Unituxin

Μην πάρετε το Unituxin

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δινουτουξιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Αν δεν είστε σίγουρος/η, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας, πριν σας δοθεί δινουτουξιμάμπη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Unituxin, αν:

- είχατε κάποτε σπασμούς (επιληψία)
- έχετε προβλήματα με το συκώτι
- έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων στο αίμα σας - αυτό φαίνεται σε εξετάσεις
- έχετε αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια ενώ βρίσκεστε σε κατάσταση ηρεμίας
- έχετε προβλήματα με τα νεφρά
- έχετε οποιαδήποτε λοίμωξη.

Αν κάποιος από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή αν δεν είστε σίγουρος/η), απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας, πριν σας δοθεί το Unituxin.

Ενδέχεται να αντιληφθείτε τα ακόλουθα, όταν πάρετε για πρώτη φορά Unituxin, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- **Αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι και σοβαρές (αναφυλακτικές αντιδράσεις) ή άλλες αντιδράσεις στην έγχυση** - Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας αμέσως αν εμφανίζετε οποιαδήποτε αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά απ' αυτή. Αυτές είναι πολύ συχνές (εμφανίζονται σε πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους). Τα σημεία εμφάνισης μιας αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, κνίδωση, πρήξιμο στο πρόσωπο ή το λαιμό, ζαλάδα, ταχυκαρδία ή φτερουγίσματα, δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό, αίσθημα αδιαθεσίας, ενοχλήσεις και πόνους στις αρθρώσεις σας. Ενώ σας χορηγείται το φάρμακο, θα παρακολουθείστε στενά για τα εν λόγω σημεία. Θα σας δίνεται ένα αντιϊσταμινικό φάρμακο, το οποίο βοηθά στην πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων.
- **Σύνδρομο Διαφυγής Τριχοειδών** λόγω διαφυγής συστατικών του αίματος δια μέσου του τοιχώματος μικρών αιμοφόρων αγγείων - αυτό μπορεί να προκαλέσει ταχέως εξελισσόμενο πρήξιμο στα χέρια, τα πόδια και άλλα μέρη στο σώμα σας, ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης, ζάλη και αναπνευστικές δυσκολίες.
- **Πόνος** - απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας αν εμφανίσετε οποιονδήποτε πόνο. Αυτό είναι πολύ συχνό κατά τη θεραπεία (εμφανίζεται σε πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους). Θα σας δίνονται φάρμακα ανακουφιστικά του πόνου (όπως παρακεταμόλη, ιβουπροφαίνη, μορφίνη), για να βοηθήσουν ώστε να προληφθεί και να ελαττωθεί ο πόνος. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν τον πόνο.
- **Υπόταση**, που μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζαλάδα ή να λιποθυμήσετε.
- **Προβλήματα με τα μάτια σας** - απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας αν αντιληφθείτε οποιοδήποτε πρόβλημα με τα μάτια σας ή αλλαγές στην όρασή σας.

- **Αιματολογικές λοιμώξεις** – ενημερώστε το γιατρό σας αν αντιληφθείτε πυρετό, ρίγη, ή αν αισθανθείτε αδυναμία ή ζάλη.
- **Προβλήματα με τα νεύρα σας** - μπορεί να αισθανθείτε μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καψίματος στα χέρια ή στα πόδια σας, ελάττωση της αισθητικότητας ή αδυναμία κατά την κίνηση (περιφερική νευροπάθεια).

Βλ. παράγραφο 4 για έναν πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εξετάσεις και αξιολογήσεις

Ο γιατρός σας θα παραγγείλει εξετάσεις αίματος και ενδέχεται να προβεί σε εξετάσεις των ματιών σας, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Unituxin

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Εδώ συμπεριλαμβάνονται φάρμακα που δεν χρειάζονται ιατρική συνταγή, καθώς και φυτικά παρασκευάσματα (βότανα).

Ιδιαίτερα θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας αν έχετε πρόσφατα πάρει:

- φάρμακα τα οποία ονομάζονται «κορτικοστεροειδή» - αυτά μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος, δραστηριότητα η οποία είναι απαραίτητη για να δράσει το Unituxin.
- «ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη» - δεν θα πρέπει να πάρετε αυτό το είδος φαρμάκου κατά τις δύο εβδομάδες πριν τη θεραπεία με Unituxin και για, τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας.

Αν κάποιος από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή αν δεν είστε σίγουρος/η), απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας, πριν σας δοθεί το Unituxin.

Κύηση

- Αν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας προτού σας δοθεί το φάρμακο.
- Αν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αντισύλληψη, μιλήστε με το γιατρό σας πριν σας δοθεί το φάρμακο.
- Συνιστάται η χρήση αντισύλληψης για 6 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Θηλασμός

- Αν θηλάζετε, μιλήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο.
- Δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο. Κι αυτό επειδή δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Το συνιστώμενο χρονικό διάστημα μεταξύ διακοπής της θεραπείας και θηλασμού είναι 6 μήνες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Unituxin έχει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες κι αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανές

Το Unituxin περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Που σημαίνει ότι είναι, ουσιαστικά, «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς θα σας δοθεί το Unituxin

Το Unituxin θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, ενώ παραμένετε στο νοσοκομείο. Χορηγείται με

στάγδην έγχυση σε μια από τις φλέβες σας («ενδοφλέβια έγχυση»).

Το Unituxin χρησιμοποιείται μαζί με τρία άλλα φάρμακα:

- Ισοτρετινοΐνη
- GM-CSF
- IL-2

Αυτά τα φάρμακα θα σας χορηγηθούν κατά τη διάρκεια έξι κύκλων. Κάθε κύκλος διαρκεί ένα μήνα. Δεν θα σας χορηγούνται όλα τα φάρμακα σε κάθε κύκλο.

Πόσο φάρμακο χορηγείται

Το Unituxin θα σας χορηγείται σε πέντε από τους έξι κύκλους. Η συνιστώμενη δόση είναι 17,5 mg/m². Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας με βάση την επιφάνεια του σώματός σας.

Κατά τη διάρκεια των κύκλων (μηνών) 1, 3 και 5

- Το Unituxin χορηγείται με στάγδην έγχυση σε μια από τις φλέβες σας - για περίπου 10 ώρες κάθε ημέρα, για τέσσερις ημέρες.
- Ο GM-CSF χορηγείται είτε σαν μια ένεση κάτω από το δέρμα ή σαν στάγδην έγχυση σε μια από τις φλέβες σας, καθημερινά για 14 ημέρες.
- Θα σας δίνεται ισοτρετινοΐνη για να την παίρνετε από το στόμα κατά τις τελευταίες 14 ημέρες κάθε κύκλου.

Κατά τη διάρκεια των κύκλων (μηνών) 2 και 4

- Το Unituxin χορηγείται σαν στάγδην έγχυση σε μια από τις φλέβες σας - για περίπου 10 ώρες κάθε ημέρα, για τέσσερις ημέρες.
- Η IL-2 χορηγείται με στάγδην έγχυση σε μια από τις φλέβες σας για τέσσερις συνεχόμενες ημέρες (συνεχής έγχυση) - για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της πρώτης και τις πρώτες τέσσερις ημέρες της δεύτερης εβδομάδας του κάθε κύκλου.
- Θα σας δίνεται ισοτρετινοΐνη για να την παίρνετε από το στόμα κατά τις τελευταίες 14 ημέρες κάθε κύκλου.

Κατά τη διάρκεια του κύκλου (μήνα) 6

- Θα σας δίνεται μόνο ισοτρετινοΐνη για να την παίρνετε από το στόμα.

Πριν και μετά την έγχυση θα σας εξετάζει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. Για να ελαττωθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τον επιτρεπόμενο χρόνο για την έγχυση του Unituxin μέχρι και στις 20 ώρες. Αν έχετε περαιτέρω απορίες για τη χρήση του φαρμάκου αυτού, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο, το οποίο χορηγείται μαζί με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη, μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν κι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε άμεσα το γιατρό ή το νοσοκόμο σας αν αντιληφθείτε τα ακόλουθα:

- Οποιοδήποτε είδος αλλεργικής ή άλλης αντίδρασης στο σημείο της ένεσης - τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, κνίδωση, πρήξιμο στο πρόσωπο ή το λαιμό, ζαλάδα, ταχυκαρδία ή φτερουγίσματα, δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, πυρετό, αίσθημα αδιαθεσίας, ενοχλήσεις και πόνους στις αρθρώσεις σας.
- Ταχέως εξελισσόμενο πρήξιμο στα χέρια, τα πόδια και άλλα μέρη στο σώμα σας, ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης, ζάλη και αναπνευστικές δυσκολίες
- Οποιοδήποτε πόνο: Στο στομάχι, το λαιμό, το στήθος, το πρόσωπο, τα χέρια, τα πόδια (όπως

μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή κάψιμο), τη ράχη, τον αυχένα, τις αρθρώσεις, τα κόκκαλα, τους μυς, το στόμα, τα μάτια, τα γεννητικά όργανα

Αυτές είναι πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους).

Αν αντιληφθείτε κάποια από τις επιδράσεις αυτές, ενημερώστε άμεσα το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε μ' αυτό το φάρμακο περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να εμφανιστούν σε πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- βήχα
- φαγούρα
- απώλεια όρεξης
- διάρροια, ναυτία
- χαμηλή αρτηριακή πίεση που μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή και να λιποθυμήσετε, ή υψηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλά αιμοπετάλια, χαμηλά ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια, χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (πράγμα που μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο και να σας κάνει να αισθάνεστε αδυναμία και κόπωση), διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, χαμηλά επίπεδα καλίου, νατρίου, ασβεστίου, φωσφορικών ή υψηλά επίπεδα γλυκόζης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι και 1 στους 10 ανθρώπους)

- απώλεια βάρους, αύξηση του βάρους
- κρυάδες
- πονοκέφαλος
- αίσθημα κόπωσης, ευερεθιστότητα
- δυσκοιλιότητα, αίμα στα κόπρανα
- βλάβη στα νεύρα του σώματος που μπορεί να επηρεάσει την κινητικότητα
- θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως, μυδρίαση (οι κόρες των ματιών σας παραμένουν μεγάλες, «δισσταλμένες»)
- αδυναμία ούρησης, αίμα ή πρωτεΐνη στα ούρα σας
- αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, ιδιαίτερα λοιμώξεων από τις συσκευές που χρησιμοποιούνται για να σας χορηγηθεί το φάρμακο, λοιμώξεις αιματογενείς ή του εντέρου
- δερματικά προβλήματα στο σημείο της ένεσης, ένα κόκκινο εξάνθημα με μικρά εξογκώματα
- παθολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, όπως χαμηλά επίπεδα μαγνησίου και γλυκόζης ή υψηλά επίπεδα οξέων ή κρεατινίνης στο αίμα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν μέχρι και 1 στους 100 ανθρώπους):

- κόρες των ματιών που είναι άνισες μεταξύ τους
- υγρό μέσα ή γύρω από τους πνεύμονες
- νεφρική ανεπάρκεια
- υπερενεργός θυρεοειδής
- ορονοσία - πρόκειται για ασθένεια που μοιάζει με αλλεργία
- παθολογικός καρδιακός ρυθμός
- οίδημα στο οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου (Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας) – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υψηλή αρτηριακή πίεση, πονοκέφαλο, σπασμούς, μεταβολές στην όραση ή τη συμπεριφορά, αίσθημα υπνηλίας ή κόπωσης.
- Άτυπο αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (aHUS) – νόσημα το οποίο επηρεάζει το αίμα και τα νεφρά – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη αλλά δεν υποχωρούν, σύγχυση, ληθαργικότητα, απώλεια όρεξης ή σκουρόχρωμα ούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες άμεσα, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων

πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Unituxin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στο ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο μέσα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος κατά τη χρήση έχειδειχθεί σε συνθήκες περιβάλλοντος (κάτω από 25 °C). Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα πετάξουν φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Unituxin

- Η δραστική ουσία είναι η διουτουξιμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 17,5 mg διουτουξιμάμπης σε 5 mL. Κάθε mL συμπυκνώματος περιέχει 3,5 mg διουτουξιμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, πολυσορβικό 20 (E 432), χλωριούχο νάτριο και ενέσιμο ύδωρ. Βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το νάτριο.

Εμφάνιση του Unituxin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Unituxin είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα προς έγχυση, διαθέσιμο σε ένα διαυγές γυάλινο φιαλίδιο, Κάθε χαρτόκουτο περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες. Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις

<----->

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Unituxin περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση και θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού, πεπειραμένου στην εφαρμογή ογκολογικών θεραπευτικών σχημάτων. Θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας προετοιμασμένο να αντιμετωπίσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε περιβάλλον όπου πλήρεις υπηρεσίες ανάνηψης είναι άμεσα διαθέσιμες.

Δοσολογία

Το Unituxin θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε πέντε κύκλους με ημερήσια δόση 17,5 mg/m². Χορηγείται στις Ημέρες 4-7 κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1, 3 και 5 (κάθε κύκλος διαρκεί περίπου 24 ημέρες) και στις ημέρες 8-11 κατά τη διάρκεια των Κύκλων 2 και 4 (κάθε κύκλος διαρκεί περίπου 28 ημέρες).

Το θεραπευτικό σχήμα αποτελείται από δινουτουξιμάμπη, GM-CSF, ιντερλευκίνη-2 και ισοτρετινοΐνη, χορηγούμενα σε έξι διαδοχικούς κύκλους. Το πλήρες δοσολογικό σχήμα περιγράφεται στους Πίνακες Table 1 και Table 2.

Πίνακας 1: Δοσολογικό χρονοδιάγραμμα για το Unituxin, τον GM-CSF και την ισοτρετινοΐνη κατά τους κύκλους 1, 3 και 5

Ημέρα	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	
Δινουτουξιμάμπη ²				X	X	X	X								
Ισοτρετινοΐνη ³											X	X	X	X	X

¹ Παράγοντας διέγερσης των αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF): 250 µg/m²/ημέρα, χορηγούμενα είτε με υποδόρια ένεση (συνιστάται έντονα) είτε με ενδοφλέβια έγχυση εντός 2 ωρών.

² Δινουτουξιμάμπη: 17,5 mg/m²/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση εντός 10-20 ωρών.

³ Ισοτρετινοΐνη: Για σωματικό βάρος άνω των 12 kg: 80 mg/m² από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής δόσης 160 mg/m²/ημέρα. Για σωματικό βάρος μέχρι και 12 kg: 2,67 mg/kg από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής ημερήσιας δόσης 5,33 mg/kg/ημέρα (στρογγυλοποίηση της δόσης στα πλησιέστερα 10 mg).

Πίνακας 2: Δοσολογικό χρονοδιάγραμμα για το Unituxin και την IL-2 κατά τους κύκλους 2 και 4. Δοσολογικό χρονοδιάγραμμα για την ισοτρετινοΐνη κατά τους κύκλους 2, 4 και 6.

Ημέρα	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		
Δινουτουξιμάμπη ²								X	X	X	X		
Ισοτρετινοΐνη ³													X

¹ Ιντερλευκίνη-2 (IL-2): 3 MIU/m²/ημέρα με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε 96 ώρες κατά τις ημέρες 1-4 και 4,5 MIU/m²/ημέρα κατά τις ημέρες 8-11.

² Δινουτουξιμάμπη: 17,5 mg/m²/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση εντός 10-20 ωρών.

³ Ισοτρετινοΐνη: Για σωματικό βάρος άνω των 12 kg: 80 mg/m² από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής δόσης 160 mg/m²/ημέρα. Για σωματικό βάρος μέχρι και 12 kg: 2,67 mg/kg από του στόματος δύο φορές την ημέρα μέχρις ολικής ημερήσιας δόσης 5,33 mg/kg/ημέρα (στρογγυλοποίηση της δόσης στα πλησιέστερα 10 mg).

Πριν την έναρξη κάθε θεραπευτικού κύκλου, ανατρέξτε στον Πίνακα Table 3, για τον κατάλογο κριτηρίων που θα πρέπει ν' αξιολογηθούν.

Πίνακας 3: Κλινικά κριτήρια που θα πρέπει ν' αξιολογηθούν πριν την έναρξη κάθε θεραπευτικού κύκλου Unituxin.

Τοξικότητα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)	
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η τοξικότητα από το ΚΝΣ να είναι Βαθμού 1 ή να έχει υποχωρήσει πλήρως και/ή η επιληπτική διαταραχή να είναι καλά ελεγχόμενη	
Ηπατική δυσλειτουργία	
Καθυστερήστε την έναρξη του πρώτου κύκλου μέχρι που η τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) να είναι μικρότερη από το πενταπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ΑΦΟ). Καθυστερήστε την έναρξη των κύκλων 2-6 μέχρι που η τιμή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) να είναι μικρότερη από το 10πλάσιο του ΑΦΟ.	
Θρομβοπενία	
- Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι τουλάχιστον 20.000/μL. - Αν ο ασθενής έχει μεταστάσεις στο ΚΝΣ, καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου και προχωρήστε σε μετάγγιση αιμοπεταλίων, ώστε ο αριθμός των αιμοπεταλίων να διατηρείται τουλάχιστον στις 50.000/μL.	
Αναπνευστική δυσλειτουργία	
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η δύσπνοια ηρεμίας να έχει υποχωρήσει εντελώς και/ή ο περιφερικός κορεσμός σε οξυγόνο να είναι τουλάχιστον 94% στον αέρα.	
Νεφρική δυσλειτουργία	
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η κάθαρση της κρεατινίνης ή ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) να είναι τουλάχιστον 70 mL/min/1,73 m².	
Συστηματική λοίμωξη ή σήψη	
Καθυστερήστε την έναρξη του κύκλου μέχρι που η συστηματική λοίμωξη ή η σήψη να έχουν υποχωρήσει πλήρως.	
Λευκοπενία	
Καθυστερήστε την έναρξη του πρώτου κύκλου μέχρι που ο απόλυτος αριθμός φαγοκυττάρων (APC) να είναι τουλάχιστον 1.000/μL.	

Επιπλέον των παραπάνω κριτηρίων, η κρίση του κλινικού γιατρού θα πρέπει να υπεισέρχεται κατά την αξιολόγηση των καρδιαγγειακών λειτουργιών του ασθενούς.

Τροποποίηση της δόσης

Ο Πίνακας Table 4 παρέχει οδηγίες τροποποίησης της δόσης για δινουτουξιμάμπη, GM-CSF και IL-2. Αν οι ασθενείς πληρούν τα κριτήρια για τη διακοπή αυτών των φαρμάκων, η θεραπεία μπορεί να συνεχίζεται με ισοτρετινοΐνη, όπως κλινικά ενοδείκνυται.

Πίνακας 4: Οδηγίες τροποποίησης της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται με τη θεραπεία, κατά τη χορήγηση δινουτουξιμάμπης σε συνδυασμό με GM-CSF, IL-2 και ισοτρετινοΐνη.

Αλλεργικές αντιδράσεις	
<i>Βαθμού 1 ή 2</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Ελαττώστε την ταχύτητα ροής της έγχυσης στα 0,875 mg/m²/h. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	Ξαναρχίστε την έγχυση με την αρχική ταχύτητα ροής. Αν δεν γίνεται ανεκτή, ελαττώστε την ταχύτητα ροής στα 0,875 mg/m²/h.
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	- Διακόψτε αμέσως τη δινουτουξιμάμπη και το ενδοφλέβιο GM-CSF ή IL-2. - Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	Αν παρατηρηθεί ταχεία υποχώρηση συμπτωμάτων και σημείων με τα παραπάνω μέτρα, η έγχυση δινουτουξιμάμπης μπορεί να ξαναρχίσει με ταχύτητα ροής 0,875 mg/m²/h.

	• Να μην γίνει επανέναρξη GM-CSF ή IL-2 μέχρι την επόμενη ημέρα. • Για κύκλους με GM-CSF, ξεκινώντας από την επόμενη ημέρα, χορηγήστε τον GM-CSF στο 50% της δόσης του και, αν γίνεται ανεκτός, ο GM-CSF θα μπορεί να δοθεί σε πλήρη δόση μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης της δινουτουξιμάμπης στο συγκεκριμένο αυτό κύκλο. • Για κύκλους με IL-2, χορηγήστε την IL-2 στο 50% της δόσης της, ξεκινώντας από την επόμενη ημέρα και συνεχίστε για το υπόλοιπο του κύκλου. • Αν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν με την προσθήκη GM-CSF ή IL-2, διακόψτε τον GM-CSF ή την IL-2 και τη δινουτουξιμάμπη. • Επί αποδρομής των συμπτωμάτων την επόμενη ημέρα, ξαναρχίστε την δινουτουξιμάμπη στην ανεκτή ταχύτητα ροής έγχυσης, χωρίς GM-CSF ή IL-2.
Υποτροπή των συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2 για τη συγκεκριμένη ημέρα. • Αν τα συμπτώματα υποχωρήσουν πλήρως τη συγκεκριμένη ημέρα, ξαναρχίστε την επόμενη ημέρα, μετά από χορήγηση φαρμακευτικής προετοιμασίας, σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας.
Επόμενοι κύκλοι	• Διατηρήστε την ανεκτή ταχύτητα ροής έγχυσης της δινουτουξιμάμπης, σε όλους τους επόμενους κύκλους με GM-CSF ή IL-2.
Αναφυλαξία	
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών	
<i>Βαθμού 3 (σοβαρό)</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα ενδοφλέβια GM-CSF ή IL-2. • Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Ξαναρχίστε την έγχυση δινουτουξιμάμπης στα 0,875 mg/m²/h. • Ξαναρχίστε GM-CSF ή IL-2 την επόμενη ημέρα στο 50% της δόσης τους, μέχρι την τελευταία δόση της δινουτουξιμάμπης για το συγκεκριμένο κύκλο.
Επόμενοι κύκλοι	• Αν ο ασθενής ανέχθηκε το 50% της δόσης του GM-CSF ή της IL-2, αρχίστε μ' αυτή τη δόση και με ροή έγχυσης της δινουτουξιμάμπης στα 0,875 mg/m²/h. Αν γίνονται ανεκτά, αυξήστε τη δόση του GM-CSF ή της IL-2 σε πλήρη την επόμενη ημέρα. • Αν ο GM-CSF δεν γίνεται ανεκτός στο 50% της δόσης του, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για τους υπόλοιπους κύκλους με GM-CSF. • Αν η IL-2 δεν γίνεται ανεκτή στο 50% της δόσης της, αντικαταστήστε τη με GM-CSF, για τους υπόλοιπους κύκλους της IL-2.
<i>Βαθμού 4 (απειλητικό για τη ζωή)</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2 για το συγκεκριμένο κύκλο. • Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα.
Επόμενοι κύκλοι	• Αν το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια κύκλου με IL-2, αντικαταστήστε τη με GM-CSF, σε όλους τους υπόλοιπους κύκλους της IL-2. • Αν το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια κύκλου με GM-CSF, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη, σε όλους τους επόμενους κύκλους του GM-CSF.
Υπονατρίαμια	
<i>Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή) - < 120 mmol/L παρά την κατάλληλη θεραπεία με υγρά</i>	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Υπόταση	
<i>Συμπτωματική και/ή συστολική ΑΠ < 70 mmHg ή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά περισσότερο από το</i>	

<i>15% της βασικής</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα ενδοφλέβια GM-CSF ή IL-2. • Εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Ξαναρχίστε την έγχυση δινουτουξιμάμπης στα 0,875 mg/m²/h. • Αν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παραμένει σταθερή για τουλάχιστον 2 ώρες, ξαναρχίστε τον GM-CSF ή την IL-2. • Αν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παραμένει σταθερή για τουλάχιστον 2 ώρες, μετά την επανέναρξη του GM-CSF ή της IL-2, αυξήστε την ταχύτητα ροής της έγχυσης δινουτουξιμάμπης στα 1,75 mg/m²/h.
Υποτροπή των συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2. • Ξαναρχίστε τη δινουτουξιμάμπη στα 0,875 mg/m²/h, αφού η ΑΠ σταθεροποιηθεί.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Ξαναρχίστε τα GM-CSF ή IL-2 την επόμενη ημέρα στο 50% της δόσης τους, εφόσον η ΑΠ παραμένει σταθερή. • Αρχίστε τα GM-CSF ή IL-2 στο 50% της δόσης τους, όταν συγχωρηθούν με δινουτουξιμάμπη. Στη συνέχεια, αυξήστε σε πλήρη δόση χορήγησης, εφόσον ο ασθενής το ανέχεται, για το υπόλοιπο του κύκλου. • Αν ο GM-CSF δεν γίνεται ανεκτός στο 50% της δόσης του, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για το υπόλοιπο του κύκλου. • Αν η IL-2 δεν γίνεται ανεκτή στο 50% της δόσης της, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για το υπόλοιπο του κύκλου.
Επόμενοι κύκλοι	• Ξαναρχίστε τα GM-CSF ή IL-2 στο 50% της δόσης τους, αυξήστε σε πλήρη δόση την επόμενη ημέρα, εφόσον γίνονται ανεκτά. • Αν ο GM-CSF δεν γίνεται ανεκτός στο 50% της δόσης του, χορηγήστε μόνο δινουτουξιμάμπη για τους υπόλοιπους κύκλους του GM-CSF. • Αν η IL-2 δεν γίνεται ανεκτή στο 50% της δόσης της, αντικαταστήστε τη με GM-CSF, για όλους τους υπόλοιπους κύκλους της.
Νευρολογικές διαταραχές του οφθαλμού	
<i>Κόρη σε μυδρίαση με καθυστερημένο φωτοκινητικό αντανακλαστικό</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Χορηγήστε δινουτουξιμάμπη στα 0,875 mg/m²/h και ξαναρχίστε τα GM-CSF ή IL-2
Υποτροπή των συμπτωμάτων	• Διακόψτε τα δινουτουξιμάμπη, GM-CSF και IL-2 για τους υπόλοιπους κύκλους.
Επόμενοι κύκλοι	• Αν τα παθολογικά ευρήματα παραμένουν σταθερά ή βελτιωθούν πριν τον επόμενο κύκλο, χορηγήστε δινουτουξιμάμπη στα 0,875 mg/m²/h και πλήρη δόση GM-CSF ή IL-2. • Αν αυτά γίνουν ανεκτά χωρίς επιδείνωση των συμπτωμάτων, χορηγήστε δινουτουξιμάμπη στα 1,75 mg/m²/h για τους επόμενους κύκλους. • Αν τα συμπτώματα υποτροπιάσουν, διακόψτε τα δινουτουξιμάμπη, GM-CSF και IL-2 για τους υπόλοιπους κύκλους.
Ορονοσία	
<i>Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή)</i>	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Συστηματική λοίμωξη ή σήψη	
<i>Βαθμού 3 ή 4</i>	
Έναρξη συμπτωμάτων	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2 για το υπόλοιπο του κύκλου.
Μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων	• Προχωρήστε με τους επόμενους προγραμματισμένους κύκλους δινουτουξιμάμπης και GM-CSF ή IL-2.
Πόνος	

Βαθμού 4	
	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Περιφερική νευροπάθεια	
Βαθμού 2 περιφερική κινητική νευροπάθεια	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Βαθμού 3 (αλλαγές της αισθητικότητας για πάνω από 2 εβδομάδες, αντικειμενική κινητική αδυναμία) ή Βαθμού 4	
	• Διακόψτε τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.
Άτυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο	
	• Διακόψτε οριστικά τη δινουτουξιμάμπη και τα GM-CSF ή IL-2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Unituxin σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Unituxin δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση.

Θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 10 ωρών. Η έναρξη της έγχυσης γίνεται με ταχύτητα ροής 0,875 mg/m²/h και η ροή αυτή διατηρείται για 30 λεπτά. Ακολούθως η ταχύτητα ροής αυξάνεται στα 1,75 mg/m²/h και συνεχίζεται με αυτό το ρυθμό για το υπόλοιπο χρονικό διάστημα της έγχυσης, εφόσον το φάρμακο γίνεται ανεκτό. Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί και μέχρι τις 20 ώρες, με σκοπό την ελαχιστοποίηση, κατά την έγχυση, των αντιδράσεων που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί μετά την παρέλευση 20 ωρών, ακόμη κι αν δεν είναι δυνατή η χορήγηση της πλήρους δόσης μέσα σ' αυτό το χρονικό διάστημα.

Φαρμακευτική προετοιμασία πριν την έναρξη της κάθε έγχυσης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγησή, βλ. παράγραφο 6.6 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία (Βαθμού 4) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αλλεργικές αντιδράσεις

Φαρμακευτική προετοιμασία με αντιϊσταμινικά (π.χ., υδροξυζίνη ή διφαινυδραμίνη) θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση τουλάχιστον 20 λεπτά πριν την έναρξη έγχυσης της δινουτουξιμάμπης. Συνιστάται να επαναλαμβάνεται η χορήγηση του αντιϊσταμινικού φαρμακευτικού προϊόντος κάθε 4-6 ώρες, όπως απαιτείται, κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Unituxin. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων κατά την έγχυση για διάστημα 4 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του Unituxin.

Επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και υδροκορτιζόνη για ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμες δίπλα στην κλίνη του ασθενούς, για την αντιμετώπιση επικίνδυνων για τη ζωή αλλεργικών αντιδράσεων, κατά τη χορήγηση της δινουτουξιμάμπης. Για τη θεραπεία παρόμοιων αντιδράσεων, συνιστάται να χορηγείται η υδροκορτιζόνη με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus) και η επινεφρίνη επίσης με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus) μια φορά κάθε 3-5 λεπτά, όπως απαιτείται και ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Ανάλογα με τη σοβαρότητα της αλλεργικής αντίδρασης, ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να ελαττωθεί ή και η

θεραπεία να διακοπεί.

Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Η πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών είναι μεγαλύτερη, όταν η δινουτουξιμάμπη συγχωρηγείται με ιντερλευκίνη-2. Συνιστάται η χορήγηση μετολαζόνης από το στόμα ή φουροσεμίδης ενδοφλεβίως κάθε 6-12 ώρες, όπως απαιτείται. Χορήγηση οξυγόνου, υποστήριξη της αναπνοής και θεραπεία υποκατάστασης με αλβουμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τις ανάγκες και ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Στα χαρακτηριστικά συμπτώματα και σημεία περιλαμβάνονται υπόταση, γενικευμένο οίδημα, ασκίτης, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με υπολευκωματιναιμία και αιμοσυμπύκνωση.

Πόνος

Έντονος πόνος (Βαθμού 3 ή 4) παρουσιάζεται πιο συχνά κατά το πρώτο 4ήμερο σχήμα της δινουτουξιμάμπης, συχνά υποχωρώντας με το χρόνο, στους επόμενους κύκλους.

Σε περίπτωση έντονου πόνου, η ταχύτητα ροής έγχυσης του Unituxin θα πρέπει να ελαττώνεται σε 0,875 mg/m² /ώρα. Θα πρέπει να γίνεται διακοπή του Unituxin αν ο πόνος δεν ελέγχεται επαρκώς, παρά την ελάττωση του ρυθμού έγχυσης και την εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων στο μέγιστο δυνατό βαθμό.

20 λεπτά πριν την έναρξη κάθε έγχυσης δινουτουξιμάμπης θα πρέπει να χορηγείται παρακεταμόλη από το στόμα και να επαναλαμβάνεται κάθε 4-6 ώρες, όπως χρειάζεται. Συνιστάται η τακτική χορήγηση παρακεταμόλης κάθε 4-6 ώρες, όταν συγχωρηγείται ιντερλευκίνη-2. Ιβουπροφαίνη από το στόμα κάθε 6 ώρες στα ενδιάμεσα των δόσεων της παρακεταμόλης θα πρέπει να χορηγείται, αν αυτό απαιτείται για επίμονο πόνο. Η ιβουπροφαίνη θα πρέπει να αποφεύγεται επί ενδείξεων θρομβοπενίας, αιμορραγίας ή νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ένα οπιοειδές παράγωγο, όπως είναι η θειϊκή μορφίνη, συνιστάται να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση πριν από κάθε έγχυση δινουτουξιμάμπης και να συνεχίζεται με ενδοφλέβια έγχυση κατά και μέχρι και 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης της δινουτουξιμάμπης, συνιστάται η χορήγηση επιπλέον ενδοφλεβίων bolus δόσεων οπιοειδούς για την αντιμετώπιση του πόνου, μέχρι και μια φορά κάθε 2 ώρες. Αν η μορφίνη δεν γίνεται ανεκτή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν φαιτανύλη ή υδρομορφίνη.

Η ξυλοκαΐνη μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση (2 mg/kg σε 50 mL φυσιολογικού ορού) εντός 30 λεπτών πριν την έναρξη κάθε έγχυσης δινουτουξιμάμπης και να συνεχιστεί με στάγδην έγχυση με ταχύτητα ροής 1 mg/kg/h για μέχρι και 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η έγχυση της ξυλοκαΐνης θα πρέπει να διακοπεί, αν ο ασθενής εμφανίσει ζάλη, μούδιασμα γύρω από το στόμα ή εμβοές ώτων.

Κατά το χρονικό σημείο έναρξης της φαρμακευτικής προετοιμασίας με μορφίνη, μπορεί να χορηγηθεί γκαμπαπεντίνη, σε από του στόματος δόση 10 mg/kg/ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί στη συνέχεια να αυξηθεί (μέχρι και 60 mg/kg/ημέρα ή 3.600 mg/ημέρα), όπως καθίσταται αναγκαίο για την αντιμετώπιση του πόνου.

Υπόταση

Διάλυμα φυσιολογικού ορού (χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL ή 0,9%) σε δόση 10 mL/kg, θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως μέσα σε μία ώρα, ακριβώς πριν την έγχυση της δινουτουξιμάμπης. Αν εμφανιστεί υπόταση, το παραπάνω μέτρο μπορεί να επαναληφθεί, ή μπορούν να δοθούν αλβουμίνη ή συμπυκνωμένα ερυθρά, όπως κλινικά ενδείκνυται. Συνιστάται επίσης η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, αν αυτό είναι απαραίτητο για την αποκατάσταση μιας επαρκούς πίεσης διήθησης.

Νευρολογικές διαταραχές του οφθαλμού

Οφθαλμικές διαταραχές ενδέχεται να εμφανιστούν, ιδιαίτερα σε κατ' επανάληψη κύκλους. Αυτές οι μεταβολές συνήθως υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση και να παρακολουθούνται για αλλαγές στην όρασή τους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας με δινουτουξιμάμπη.

Συστηματικές λοιμώξεις

Οι ασθενείς έχουν συνήθως κεντρικό φλεβικό καθετήρα τοποθετημένο και, ως αποτέλεσμα προηγηθείσας μεταμόσχευσης αυτόλογων βλαστοκυττάρων, είναι πιθανό να βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με κίνδυνο να εμφανίσουν συστηματική λοίμωξη. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να έχουν καμία ένδειξη συστηματικής λοίμωξης και οποιαδήποτε λοίμωξη που έχει εντοπιστεί θα πρέπει να είναι υπό έλεγχο.

Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Έχουν αναφερθεί ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε ασθενείς που έλαβαν Unituxin. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Unituxin, οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά.

Άτυπο Αιμολυτικό-Ουραιμικό Σύνδρομο

Έχει αναφερθεί αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, χωρίς τεκμηριωμένη συνυπάρχουσα λοίμωξη και το οποίο καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αναιμία και υπέρταση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα, τα οποία περιλαμβάνουν έλεγχο της κατάστασης της ενυδάτωσης του οργανισμού, των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, της αναιμίας και της υπέρτασης.

Πρόσληψη νατρίου

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι είναι, στην ουσία, «ελεύθερο νατρίου».

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ