

Lijek koji više nije odobren

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Unituxin 3,5 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata sadrži 3,5 mg dinutuksimaba.

Jedna bočica sadrži 17,5 mg dinutuksimaba u 5 mL koncentrata.

Dinutuksimab je kimerično ljudsko/mišje monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u staničnoj liniji mišjeg mijeloma (Sp2/0).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica od 5 mL sadrži 17,2 mg natrija. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Unituxin je indiciran za liječenje bolesnika s neuroblastomom visokog rizika u dobi od 12 mjeseci do 17 godina, koji su prethodno primali indukcijsku kemoterapiju i postigli barem djelomični odgovor, nakon čega je slijedila mijeloablacijska terapija i transplantacija autolognih matičnih stanica (ASCT, engl. *Autologous Stem Cell Transplantation*). Primjenjuje se u kombinaciji s faktorom stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF), interleukinom-2 (IL-2) i izotretinoinom.

4.2. Doziranje i način primjene

Unituxin je ograničen samo na bolničku primjenu, a mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni onkoloških terapija. Mora ga primjenjivati zdravstveni djelatnik pripremljen za liječenje teških alergijskih reakcija uključujući anafilaksiju, u okruženju u kojemu je odmah dostupna sva oprema za oživljavanje.

Doziranje

Unituxin se primjenjuje intravenskom infuzijom kroz pet ciklusa u dnevnoj dozi od 17,5 mg/m². Primjenjuje se od 4. do 7. dana tijekom 1., 3. i 5. ciklusa (svaki ciklus traje otprilike 24 dana), te od 8. do 11. dana tijekom 2. i 4. ciklusa (svaki ciklus traje otprilike 28 dana).

Režim liječenja se sastoji od dinutuksimaba, GM-CSF-a, IL-2 i izotretinoina koji se primjenjuju kroz šest uzastopnih ciklusa. Potpuni režim doziranja je naznačen u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1: Raspored doziranja Unituxina, GM-CSF-a i izotretinoina za 1., 3. i 5. ciklus

Dan	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.-24.
GM-CSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
dinutuksimab ²				X	X	X	X								
izotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ Faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF): 250 µg/m²/dan, primijenjeno bilo supkutanom injekcijom (izrazito preporučeno) ili intravenskom infuzijom tijekom 2 sata.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, primijenjeno intravenskom infuzijom tijekom 10 do 20 sati.

³ izotretinoin: za tjelesnu težinu veću od 12 kg: 80 mg/m² primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 160 mg/m²/dan; za tjelesnu težinu do 12 kg: 2,67 mg/kg primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 5,33 mg/kg/dan (zaokružiti dozu na najbližih 10 mg).

Tablica 2: Raspored doziranja Unituxina i IL-2 za 2. i 4. ciklus; raspored doziranja izotretinoina za 2., 4. i 6. ciklus

Dan	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.-14.	15.-28.
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
dinutuksimab ²								X	X	X	X		
izotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m²/dan primijenjeno kontinuiranom intravenskom infuzijom tijekom 96 sati od 1. do 4. dana te 4,5 MIU/m²/dan od 8. do 11. dana.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, primijenjeno intravenskom infuzijom tijekom 10 do 20 sati.

³ izotretinoin: za tjelesnu težinu veću od 12 kg: 80 mg/m² primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 160 mg/m²/dan; za tjelesnu težinu do 12 kg: 2,67 mg/kg primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 5,33 mg/kg/dan (zaokružiti dozu na najbližih 10 mg).

Prije početka svakog ciklusa liječenja, nužno je procijeniti kriterije navedene u popisu iz Tablice 3.

Tablica 3: Klinički kriteriji koji se moraju procijeniti prije početka svakog ciklusa liječenja Unituxinom

Toksičnost za središnji živčani sustav (SŽS)
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok se toksičnost za SŽS ne smanji na 1. stupanj ili ne povuče i/ili dok poremećaj s napadajima ne bude pod kontrolom
Poremećaj funkcije jetre
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak prvog ciklusa dok vrijednost alanin aminotransferaze (ALT) ne bude manja od peterostruke vrijednosti gornje granice normale (GGN). Odgoditi početak 2. do 6. ciklusa dok vrijednost ALT-a ne bude manja od deseterostruke vrijednosti GGN.
Trombocitopenija
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok broj trombocita ne bude najmanje 20 000/µL. Ako bolesnik ima metastaze u središnjem živčanom sustavu, odgoditi početak ciklusa i primijeniti transfuziju trombocita kako bi se broj trombocita održao na najmanje 50 000/µL.
Poremećaj respiratorne funkcije
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok se dispneja u mirovanju ne povuče i/ili dok periferna zasićenost kisikom ne bude najmanje 94% pri sobnom zraku.
Poremećaj funkcije bubrega
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok klirens kreatinina ili stopa glomerularne filtracije (GFR) ne bude najmanje 70 mL/min/1,73 m²
Sistemska infekcija ili sepsa
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok se sistemska infekcija ili sepsa ne povuku.
Leukopenija
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak prvog ciklusa dok apsolutni broj fagocita ne bude najmanje 1000/µL.

Pored gore navedenih kriterija, mora se izvršiti klinička procjena kardiovaskularnih funkcija bolesnika.

Prilagodba doze

Tablica 4 sadrži smjernice za prilagodbu doze dinutuksimaba, GM-CSF-a i IL-2. Ako bolesnici zadovoljavaju kriterije za prekid liječenja ovim lijekovima, liječenje se može nastaviti izotretinoinom kako je klinički indicirano.

Tablica 4: Smjernice za prilagodbu doze za zbrinjavanje nuspojava nastalih tijekom liječenja dinutuksimabom u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom

Alergijske reakcije	
<i>1. ili 2. stupnja</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Smanjiti brzinu infuzije na 0,875 mg/m²/sat. • Primijeniti potporne mjere (vidjeti dio 4.4.)
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Nastaviti infuziju prvotnom brzinom. Ako se ne podnosi, smanjiti brzinu na 0,875 mg/m²/sat.
<i>3. ili 4. stupnja</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Odmah prekinuti primjenu dinutuksimaba i intravenskog GM-CSF-a ili IL-2. • Primijeniti potporne mjere (vidjeti dio 4.4.)
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Ako se znakovi i simptomi brzo povuku uz gore navedene mjere, može se nastaviti infuzija dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. • Ne nastavljati primjenu GM-CSF-a ili IL-2 do sljedećeg dana. • Za cikluse s GM-CSF-om, primijeniti 50% doze GM-CSF-a počevši od sljedećeg dana, a ako se podnosi, može se primijeniti puna doza GM-CSF-a nakon završetka doziranja dinutuksimaba za taj ciklus. • Za cikluse s IL-2, primijeniti 50% doze IL-2 počevši od sljedećeg dana i nastaviti tijekom ostatka ciklusa. • Ako se simptomi ponovno pojave prilikom dodavanja GM-CSF-a ili IL-2, prekinuti primjenu GM-CSF-a ili IL-2 i dinutuksimaba. • Ako se simptomi povuku sljedećeg dana, nastaviti primjenu dinutuksimaba pri podnošljivoj brzini bez GM-CSF-a ili IL-2.
Ponovno pojavljivanje simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2 za taj dan. • Ako se simptomi povuku tog dana, nastaviti sljedećeg dana s premedikacijom na odjelu intenzivne njege (vidjeti dio 4.4.).
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržati podnošljivu brzinu infuzije dinutuksimaba za sve sljedeće cikluse s GM-CSF-om ili IL-2.
Anafilaksija	
<i>3. ili 4. stupnja</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Sindrom kapilarnog curenja	
<i>3. stupnja (teški)</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu dinutuksimaba i intravenskog GM-CSF-a ili IL-2. • Primijeniti potporne mjere (vidjeti dio 4.4.)
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Nastaviti primjenu infuzije dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. • Nastaviti primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2 sljedećeg dana sve do posljednje doze dinutuksimaba za taj ciklus.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> • Ako je bolesnik podnosio 50% doze GM-CSF-a ili IL-2, započeti s tom dozom i infuzijom dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. Ako se podnosi, povećati dozu GM-CSF-a ili IL-2 na punu dozu sljedećeg dana. • Ako se GM-CSF ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab za preostale cikluse s GM-CSF-om. • Ako se IL-2 ne podnosi pri 50% doze, zamijeniti ga GM-CSF-om za

	preostale cikluse s IL-2.
4. stupnja (opasno po život)	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2 za taj ciklus. Primijeniti potporne mjere (vidjeti dio 4.4.)
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> Ako se sindrom kapilarnog curenja pojavio tijekom ciklusa s IL-2, zamijeniti ga s GM-CSF-om za preostale cikluse s IL-2. Ako se sindrom kapilarnog curenja pojavio tijekom ciklusa s GM-CSF-om, primijeniti samo dinutuksimab za sljedeće cikluse s GM-CSF-om.
Hiponatrijemija	
4. stupnja (opasno po život) - < 120 mmol/L unatoč odgovarajućoj kontroli tekućina	
	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Hipotenzija	
<i>Simptomatska i/ili sistolički krvni tlak niži od 70 mmHg ili smanjenje za više od 15% ispod početne vrijednosti</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i intravenskog GM-CSF-a ili IL-2. Primijeniti potporne mjere (vidjeti dio 4.4.)
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti s primjenom infuzije dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. Ako krvni tlak ostane stabilan tijekom najmanje 2 sata, nastaviti primjenu GM-CSF-a ili IL-2. Ako krvni tlak ostane stabilan tijekom najmanje 2 sata nakon nastavka primjene GM-CSF-a ili IL-2, povećati brzinu infuzije dinutuksimaba na 1,75 mg/m²/sat.
Ponovno pojavljivanje simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2. Nastaviti s primjenom infuzije dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat kad krvni tlak bude stabilan.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti sljedećeg dana primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2 ako krvni tlak ostane stabilan. Započeti primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2 kada se primjenjuje uz dinutuksimab. Zatim, ako se podnosi, povećati na punu dozu za ostatak ciklusa. Ako se GM-CSF ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab tijekom ostatka ciklusa. Ako se IL-2 ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab tijekom ostatka ciklusa.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> Započeti primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2, ako se podnosi, povećati sljedećeg dana na punu dozu. Ako se GM-CSF ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab za preostale cikluse s GM-CSF-om. Ako se IL-2 ne podnosi pri 50% doze, zamijeniti ga GM-CSF-om za preostale cikluse s IL-2.
Neurološki poremećaji oka	
<i>Proširena zjenica s tromim svjetlosnim refleksom</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti infuziju dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat i nastaviti primjenu GM-CSF-a ili IL-2.
Ponovno pojavljivanje simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba, GM-CSF-a i IL-2 za preostale cikluse.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> Ako abnormalnosti ostanu stabilne ili se poboljšaju prije sljedećeg ciklusa, primijeniti infuziju dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat i punu dozu GM-CSF-a ili IL-2. Ako se podnosi bez pogoršanja simptoma, primijeniti infuziju dinutuksimaba brzinom od 1,75 mg/m²/sat u sljedećim ciklusima. Ako se simptomi ponovno pojave, prekinuti primjenu dinutuksimaba,

	GM-CSF-a i IL-2 za preostale cikluse.
Serumska bolest	
<i>4. stupnja (opasno po život)</i>	
	• Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Sistemska infekcija ili sepsa	
<i>3. ili 4. stupnja</i>	
Pojava simptoma	• Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2 za ostatak ciklusa.
Po povlačenju simptoma	• Nastaviti sa sljedećim planiranim ciklusima dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Bol	
<i>4. stupnja</i>	
	• Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Periferna neuropatija	
<i>periferna motorna neuropatija 2. stupnja</i>	
	• Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
<i>3. stupnja (osjetilne promjene tijekom više od 2 tjedna, objektivna motorička slabost) ili 4. stupnja</i>	
	• Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Atipični hemolitički uremički sindrom	
	• Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Unituxina u djece mlađe od 12 mjeseci nije još ustanovljena.

Način primjene

Unituxin se ne smije primijeniti brzo ili bolusnom intravenskom injekcijom. Treba se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 10 sati. Infuzija počinje brzinom doze od 0,875 mg/m²/sat i nastavlja se tom brzinom tijekom 30 minuta; zatim se brzina povećava na 1,75 mg/m²/sat te, ako se ponosi, nastavlja se tom brzinom za ostatak infuzije. Trajanje infuzije može biti produženo do 20 sati da bi se pomoglo umanjiti reakcije tijekom infuzije (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.) koje ne reagiraju odgovarajuće na druge potporne mjere. Infuzija mora biti završena nakon 20 sati, čak i ako se u tom vremenu ne može isporučiti cijela doza.

Prije početka svake infuzije uvijek treba uzeti u obzir premedikaciju (vidjeti dio 4.4.).

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost (4. stupnja) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alergijske reakcije

Premedikaciju antihistaminikom (npr. hidrokizin ili difenhidramin) treba primijeniti intravenskom injekcijom otprilike 20 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba. Preporučuje se ponavljanje antihistaminika svakih 4 do 6 sati po potrebi tijekom infuzije Unituxina. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi reakcija na infuziju tijekom 4 sata po završetku infuzije Unituxina.

Epinefrin (adrenalin) i hidrokortizon za intravensku primjenu trebaju biti trenutno dostupni uz krevet tijekom primjene dinutuksimaba radi zbrinjavanja alergijskih reakcija opasnih po život. Preporučuje se da liječenje takvih reakcija uključuje hidrokortizon primijenjen intravenskim bolusom i epinefrin primijenjen intravenskim bolusom jednom svakih 3 do 5 minuta po potrebi prema kliničkom odgovoru.

Ovisno o težini alergijske reakcije, potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti liječenje (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja je vjerojatniji kad se dinutuksimab primjenjuje zajedno s IL-2. Preporučuje se primijeniti metolazon peroralno ili furosemid intravenski svakih 6 do 12 sati po potrebi. Dodatni kisik, respiratornu potporu i nadomjesnu terapiju albuminom treba koristiti po potrebi prema kliničkom odgovoru.

Karakteristični simptomi i znakovi uključuju hipotenziju, generalizirani edem, ascites, dispneju, plućni edem i akutno zatajenje bubrega povezano s hipoalbuminemijom i hemokonzentracijom.

Bol

Jaka bol (3. ili 4. stupnja) se najčešće pojavljuje tijekom prvog 4-dnevnog ciklusa dinutuksimaba, često slabeći vremenom kroz sljedeće cikluse.

Kod jake boli, treba smanjiti brzinu infuzije Unituxina na 0,875 mg/m²/sat. Liječenje Unituxinom treba prekinuti ako bol nije zadovoljavajuće kontrolirana unatoč smanjenju brzine infuzije i uvođenju najviših potpornih mjera (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

Paracetamol treba primijeniti peroralno 20 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba te ponoviti svakih 4 do 6 sati prema potrebi. Preporučuje se redovito doziranje svakih 4 do 6 sati kad se primjenjuje zajedno s IL-2. Ako je potreban zbog trajne boli, ibuprofen treba primijeniti peroralno svakih 6 sati između doza paracetamola. Ibuprofen se ne smije primijeniti ako postoje dokazi trombocitopenije, krvarenja ili poremećaja funkcije bubrega.

Opioid, poput morfinsulfata, preporučuje se primjenjivati intravenskom infuzijom prije svake infuzije dinutuksimaba te nastaviti u obliku intravenske infuzije tijekom i do 2 sata nakon završetka liječenja. Preporučuje se primjena dodatnih intravenskih bolusnih doza opioida po potrebi radi liječenja boli do jednom svaka 2 sata tijekom infuzije dinutuksimaba. Ako se morfin ne podnosi, tada se može koristiti fentanil ili hidromorfon.

Lidokain se može primijeniti u obliku intravenske infuzije (2 mg/kg u 50 ml 0,9%-tnog natrijevog klorida) tijekom 30 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba te nastaviti intravenskom infuzijom brzinom od 1 mg/kg/sat do 2 sata nakon završetka liječenja. Infuziju lidokaina treba prekinuti ako bolesnik razvije omaglicu, perioralnu utrnulost ili tinitus.

Gabapentin se može primijeniti u vrijeme početka premedikacije morfinom, u peroralnoj dozi od 10 mg/kg/dan. Doza se može kasnije povećati (do najviše 60 mg/kg/dan ili 3600 mg/dan) po potrebi radi zbrinjavanja boli.

Hipotenzija

Otopinu natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju (10 mL/kg) treba primijeniti intravenski tijekom jednog sata neposredno prije infuzije dinutuksimaba. Ako se pojavi hipotenzija, ovo se može ponoviti, ili se može primijeniti intravenski albumin ili koncentrat eritrocita prema kliničkoj indikaciji. Preporučuje se da se primijeni i vazopresorna terapija ako je potrebna radi ponovnog uspostavljanja odgovarajućeg perfuzijskog tlaka.

Neurološki poremećaji oka

Mogu se pojaviti poremećaji oka, osobito nakon ponovljenih ciklusa (vidjeti dio 4.8.). Ove promjene obično nestaju s vremenom. Bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka terapije i treba ih se nadzirati zbog mogućih promjena vida.

Poremećaj funkcije jetre

Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre tijekom imunoterapije dinutuksimabom.

Sistemske infekcije

Bolesnici uobičajeno imaju postavljen centralni venski kateter *in situ*, i kao posljedica prethodne transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) vjerojatno je da će biti imunokompromitirani tijekom terapije, te su zbog toga izloženi riziku od razvoja sistemske infekcije. U bolesnika ne smije biti nikakvih dokaza sistemske infekcije i bilo koja identificirana infekcija treba biti pod kontrolom prije početka terapije.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Prijavljena su odstupanja vrijednosti elektrolita u bolesnika koji su primili Unituxin (vidjeti dio 4.8.). Elektrolite treba nadzirati svakodnevno za vrijeme terapije Unituxinom.

Atipični hemolitički uremički sindrom

Prijavljen je hemolitički uremički sindrom u odsutnosti dokumentirane infekcije koji je rezultirao bubrežnom insuficijencijom, odstupanjima elektrolita, anemijom i hipertenzijom. Treba primijeniti potporne mjere uključujući kontrolu stanja hidracije, odstupanja elektrolita, hipertenzije i anemije.

Unos natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi. To znači da sadrži zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Rizik od interakcija s lijekovima koji se istodobno primjenjuju ne može se isključiti.

Kortikosteroidi

Ne preporučuje se primjena sistemskih kortikosteroida zbog mogućeg utjecaja na imunološku aktivaciju koja je neophodna za terapijsko djelovanje dinutuksimaba.

Intravenski imunoglobulin

Ne preporučuje se primjena intravenskog imunoglobulina nakon ASCT-a. Ako je neophodno, njegova primjena mora biti ograničena na prvih 100 dana nakon ASCT-a budući da imunoglobulin može utjecati na staničnu citotoksičnost ovisnu o dinutuksimabu. Imunoglobulin se ne smije primijeniti unutar dva tjedna prije i jednog tjedna nakon dovršetka svakog ciklusa Unituxina.

Farmakokinetičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Farmakodinamičke interakcije

Teške alergijske reakcije su vjerojatnije kad se dinutuksimab primjenjuje zajedno s IL-2. Zbog toga treba biti oprezan pri kombinaciji oba lijeka (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni dinutuksimaba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna što se tiče reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.). Stoga se ne preporučuje koristiti ovaj lijek tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Preporučuje se da žene reproduktivne dobi koriste kontracepciju 6 mjeseci nakon prekida liječenja Unituxinom.

Dojenje

Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju dinutuksimaba u majčino mlijeko. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Unituxin. Preporučeni vremenski razmak između prekida liječenja i dojenja je 6 mjeseci.

Plodnost

Učinci dinutuksimaba na plodnost u ljudi nisu poznati. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama; međutim, kod mužjaka i ženki štakora nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Unituxin značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave dinutuksimaba u bolesnika (N=984) s neuroblastomom visokog rizika koje su prijavljene u četiri klinička ispitivanja (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A i DIV-NB-201) su sažete u Tablici 5. Nuspojave su definirane kao štetni događaji koji su se pojavili češće u skupini liječenoj dinutuksimabom, GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom u usporedbi s kontrolnom skupinom liječenom izotretinoinom tijekom randomiziranog, kontroliranog, pivotalnog ispitivanja ANBL0032, a koje imaju vjerojatnu vezu, s obzirom na mehanizam djelovanja, s liječenjem dinutuksimabom. Izvorno prijavljeni pojmovi su kodirani na preporučene pojmove (koristeći Medicinski rječnik za regulatorne poslove [MedDRA]).

Tablica 5 sadrži sažetak nuspojava na lijek prijavljenih kada je dinutuksimab primijenjen u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2, i izotretinoinom. Budući da se ovaj lijek primjenjuje u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom, teško je utvrditi uzročnu-posljedičnu vezu između svake nuspojave i određenog lijeka.

Najčešće nuspojave (u više od 30% bolesnika) prijavljene tijekom ispitivanja neuroblastoma su bile hipotenzija (67%), bol (66%), preosjetljivost (56%), pireksija (53%), urtikarija (49%), sindrom kapilarnog curenja (45%), anemija (45%), hipokalijemija (41%), smanjen broj trombocita (40%), hiponatrijemija (37%), povišena alanin aminotransferaza (35%), snižen broj limfocita (34%) i snižen broj neutrofila (31%). Također su prijavljene i dodatne nuspojave karakteristične za alergijski odgovor - uključujući anafilaktičku reakciju (18%) i bronhospazam (4%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene za ispitanike koji primaju dinutuksimab u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom su prikazane u Tablici 5. Ove su nuspojave prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave koje su se pojavile tijekom ispitivanja u bolesnika s neuroblastomom visokog rizika koji su primali dinutuksimab u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		infekcija vezana uz pomagalo, povećana podložnost infekciji, bakterijemija, enterokolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	febrilna neutropenija	atipični hemolitički uremički sindrom
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija, preosjetljivost	sindrom otpuštanja citokina	serumska bolest
Endokrini poremećaji			hipertireoza
Poremećaji metabolizma	hipokalijemija,	hipomagnezijemija,	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često
i prehrane	hiponatrijemija, hipokalcijemija, hipofosfatemija, hipoalbuminemija, hiperglikemija, smanjen apetit	acidoza, hipoglikemija	
Poremećaji živčanog sustava		neuralgija, periferna neuropatija, glavobolja	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Poremećaji oka		zamućen vid, fotofobija, midrijaza	nejednake zjenice
Srčani poremećaji	tahikardija (sinusna, atrijska, ventrikulska)		fibrilacija atrijska, ventrikularna aritmija
Krvožilni poremećaji	sindrom kapilarnog curenja, hipotenzija, hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	hipoksija, kašalj, dispneja	bronhospazam, plućni edem	stridor, edem grkljana
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, mučnina	konstipacija, krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog trakta	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, pruritus	makulopapularni osip	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija urina, proteinurija, hematurija	zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, bol ¹ , edem lica	periferni edem, zimica, umor, razdražljivost, reakcija na mjestu injekcije	
Pretrage	smanjen broj trombocita, smanjen broj limfocita, smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj neutrofila, povišena aspartat aminotransferaza, povišena alanin aminotransferaza	povišena gama-glutamilttransferaza, povišen kreatinin u krvi, povećana tjelesna težina	pozitivna hemokultura

¹ Uključuje preporučene pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, artralgija, bol u leđima, bol u mjestu, bol u kostima, bol u prsima, bol u području lica, bol u desnim, mišićno-koštana bol u prsima, mialgija, bol u vratu, neuralgija, bol u ustima i ždrijelu, bol, bol u ekstremitetima i proktalgija.

Opis odabranih nuspojava

Vidjeti dio 4.2. za savjet o postupnom snižavanju doze ili prekidu liječenja ovim lijekom. Vidjeti dio 4.4. za mjere koje treba poduzeti za pojedine nuspojave.

Alergijske reakcije

Ozbiljne reakcije na infuziju koje zahtijevaju hitnu intervenciju uključujući potporu krvnog tlaka, terapiju bronhodilatatorom, kortikosteroida, smanjenje brzine infuzije, prekid infuzije ili trajni prekid liječenja Unituxinom su uključivale edem lica i gornjih dišnih puteva, dispneju, bronhospazam, stridor, urtikariju i hipotenziju. Reakcije na infuziju su se uglavnom pojavile tijekom ili unutar 24 sata nakon dovršetka infuzije Unituxina. Ozbiljne anafilaktičke/alergijske reakcije su prijavljene u 14% bolesnika. Zbog preklapanja

znakova i simptoma, u pojedinim slučajevima nije bilo moguće razlikovati reakcije na infuziju od reakcija preosjetljivosti/alergijskih reakcija.

Sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja je bio vrlo česta nuspojava (u 45% bolesnika) koja se pojavljivala češće kada se Unituxin primjenjivao zajedno s IL-2; bila je teška (> 3. stupnja) u 14% bolesnika.

Bol

Bol se obično javljala za vrijeme infuzije Unituxina i najčešće je prijavljena kao bol u abdomenu, generalizirana bol, bol u ekstremitetima, bol u leđima, neuralgija, mišićno-koštana bol u prsima i artralgija; jaku bol imalo je 41% bolesnika. Treba primijeniti analgetike uključujući intravenske opioide prije svake doze Unituxina te nastaviti s primjenom do 2 sata nakon završetka infuzije Unituxina. Periferna senzorna neuropatija prijavljena je u 3% bolesnika, a periferna motorna neuropatija u 2% bolesnika; manje od 1% bolesnika imalo je ozbiljnu perifernu neuropatiju.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Odstupanja elektrolita koja su se pojavila u najmanje 25% bolesnika koji su primili Unituxin uključivala su hiponatrijemiju i hipokalijemiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja dinutuksimabom. U kliničkim ispitivanjima, planirane doze dinutuksimaba od najviše 120 mg/m² (60 mg/m²/dan) su primjenjivane s profilom nuspojava sličnim onome opisanom u dijelu 4.8. U slučaju predoziranja bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi nuspojava, te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC16

Mehanizam djelovanja

Dinutuksimab je monoklonsko kimerično protutijelo sastavljeno od mišjih varijabilnih regija teškog i lakog lanca i ljudske konstantne regije za teški lanac IgG1 i laki kappa lanac. Dinutuksimab specifično reagira s gangliozidom GD2, koji je izrazito izražen na površini stanica neuroblastoma i minimalno izražen na površini normalnih ljudskih neurona, perifernim vlaknima za bol i kožnim melanocitima.

Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da se dinutuksimab veže na stanične linije neuroblastoma poznatih po ekspresiji GD2 *in vitro*. Osim toga, pokazalo se da *in vitro* inducira i staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima i citotoksičnost ovisnu o komplementu. Posebice, u prisutnosti ljudskih efektorskih stanica, uključujući mononuklearne stanice periferne krvi i granulocite normalnih ljudskih davatelja, otkriveno je da dinutuksimab posreduje u lizi nekoliko staničnih linija neuroblastoma, na način koji je ovisan o dozi. Pronađeno je da su granulociti učinkovitiji od mononuklearnih stanica periferne krvi u posredovanju o dinutuksimabu ovisne citotoksičnosti za stanice neuroblastoma, s pojačanom lizom stanica opaženom uz dodatak GM-CSF-a. Dodatno, ispitivanja *in vivo* pokazuju da dinutuksimab, bilo sam ili u kombinaciji s IL-2, može djelomično inhibirati rast tumora u

miševa. Povećanje stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima u prisutnosti GM-CSF-a i IL-2 dalo je osnovu za kombiniranje ovih citokina s dinutuksimabom u kliničkim ispitivanjima.

Neklinička ispitivanja pokazuju da dinutuksimabom uzrokovana neurotoksičnost vjerojatno nastaje zbog izazivanja mehaničke aloдинije koju može posredovati reaktivnost dinutuksimaba s antigenom GD2 smještenim na površini perifernih živčanih vlakana i/ili mijelina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

ANBL0032 je randomizirano, kontrolirano ispitivanje u kojemu su procijenjeni učinci dinutuksimaba primijenjenog u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom u usporedbi s primjenom samo izotretinoina u ispitanika s neuroblastomom visokog rizika. Klasifikacija u neuroblastom visokog rizika temeljila se na bolesnikovoj dobi (više od 12 mjeseci) i stadiju tumora pri dijagnozi i/ili prisutnosti bioloških faktora rizika poput amplifikacije MYCN gena.

Bolesnici su bili u dobi od 11 mjeseci do 15 godina i prethodno su postigli barem djelomičan odgovor na indukcijsku kemoterapiju, nakon čega je slijedila transplantacija autolognih matičnih stanica (ASCT) i radioterapija. Nakon ASCT-a, 226 ispitanika je nasumično raspodijeljeno u omjeru 1:1 ili u skupinu standardne terapije (šest ciklusa izotretinoina) ili u skupinu imunoterapije dinutuksimabom (pet ciklusa dinutuksimaba u kombinaciji s naizmjenično GM-CSF-om i IL-2; i istovremeno u kombinaciji s izotretinoinom kroz šest ciklusa). Dinutuksimab je primijenjen u dozi ekvivalentnoj 17,5 mg/m²/dan kroz četiri uzastopna dana (od 4. do 7. dana) od 1. do 5. ciklusa. GM-CSF je primijenjen u dozi od 250 µg/m²/dan tijekom 1., 3. i 5. ciklusa svakodnevno kroz 14 dana. IL-2 je primijenjen istovremeno s dinutuksimabom kao kontinuirana intravenska infuzija kroz četiri dana u 1. tjednu 2. i 4. ciklusa u dozi od 3,0 MIU/m²/dan te u 2. tjednu 2. i 4. ciklusa u dozi od 4,5 MIU/m²/dan. Tijekom posljednja dva tjedna u svakom od šest ciklusa, ispitanicima iz kontrolne skupine i iz skupine imunoterapije dinutuksimabom je također primijenjen izotretinoin peroralno u dozi od 160 mg/m²/dan (primijenjen je u dozi od 80 mg/m² dvaput dnevno).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti je bila preživljenje bez događaja (EFS, engl. *Event-Free Survival*) prema procjeni ispitivača definirana kao vrijeme od randomizacije do prve pojave relapsa, progresivne bolesti, sekundarne zloćudne bolesti ili smrti. Primarna analiza populacije predviđene za liječenje (ITT, engl. *Intent-To-Treat*) otkrila je poboljšanje preživljenja bez događaja povezano s imunoterapijom dinutuksimabom uz izotretinoin u usporedbi s primjenom samo izotretinoina. Dvogodišnje procjene preživljenja bez događaja su iznosile 66% među ispitanicima koji su primali imunoterapiju dinutuksimabom uz izotretinoin, u usporedbi s 48% u ispitanika koji su primali samo izotretinoin (log-rang test p = 0,033), premda ova razlika formalno nije bila statistički značajna prema unaprijed utvrđenom planu interim analiza. Dodatno, ukupno preživljenje (OS, engl. *Overall Survival*) je procijenjeno uz trogodišnje praćenje nakon analize EFS-a kao sekundarna mjera ishoda, sa značajnim poboljšanjem opaženim među ispitanicima predviđenim za liječenje koji su nasumično raspodijeljeni u skupinu koja je primala imunoterapiju dinutuksimabom uz izotretinoin, u usporedbi s liječenjem samo izotretinoinom. Trogodišnje procjene ukupnog preživljenja iznosile su 80% u ispitanika koji su primali imunoterapiju dinutuksimabom uz izotretinoin, u usporedbi sa 67% u ispitanika koji su primali samo izotretinoin (log-rang test p = 0,0165). Dugoročno ukupno preživljenje je procijenjeno uz petogodišnje praćenje nakon analize preživljenja bez događaja te je i dalje pokazivalo prednost u preživljenju za bolesnike koji su primali imunoterapiju dinutuksimabom u odnosu na one koji su primali samo izotretinoin. Petogodišnje procjene ukupnog preživljenja su iznosile 74% za imunoterapiju dinutuksimabom u odnosu na 57% za liječenje samo izotretinoinom (log-rang test p = 0,030).

Analize odgovora EFS i OS po podskupinama su pokazale da bolesnici s minimalnom rezidualnom bolešću, hiperploidnom DNK i oni koji su primili pročišćenu koštanu srž možda nisu imali koristi od imunoterapije dinutuksimabom.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Podaci od 409 ispitanika koji su sudjelovali u nekoliko ispitivanja neuroblastoma i imali uzorke dostupne za utvrđivanje ljudskih

antikimeričnih protutijela (HACA, engl. *Human Anti-Chimeric Antibody*) su pokazali da je njih 71 (17%) razvilo vezujuća protutijela te njih 15 (4%) neutralizirajuća protutijela. Koncentracije dinutuksimaba u plazmi, osobito najniže koncentracije lijeka, bile su niže u bolesnika s HACA. Nije bilo vidljive korelacije između razvoja ovih protutijela i alergijskih reakcija.

Incidencija stvaranja protutijela izrazito ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa, te slijedom toga, usporedba incidencije protutijela na dinutuksimab s incidencijom protutijela na druge lijekove može biti varljiva.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Unituxin u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s neuroblastomom (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Farmakokinetika dinutuksimaba je procijenjena u kliničkom ispitivanju Unituxina u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom. U ovom ispitivanju, 27 djece s neuroblastomom visokog rizika (u dobi od $3,9 \pm 1,9$ godina) je primilo do 5 ciklusa Unituxina u dozi od $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ u obliku intravenske infuzije tijekom 10 do 20 sati u 4 uzastopna dana svakih 28 dana. Srednja vrijednost (\pm standardna devijacija) najviše koncentracije u plazmi zabilježena nakon 4. infuzije je iznosila $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/mL}$. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je procijenjena na $5,2 \text{ L}$.

Biotransformacija

Dinutuksimab je protein za koji je očekivan metabolički put razgradnja do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina posredstvom ubikvitarnih proteolitičkih enzima. Klasična ispitivanja biotransformacije nisu provedena.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost klirensa je procijenjena na $0,025 \text{ L/sat}$ i povećava se s porastom veličine tijela. Terminalni poluvijek je procijenjen na $10 (+ 6)$ dana.

Populacijska farmakokinetička analiza provedena na svim raspoloživim kliničkim podacima upućuje na zaključak da se raspoloživost dinutuksimaba ne mijenja zbog dobi, rase, spola, istovremene primjene drugih lijekova (IL-2, GM-CSF) i prisutnosti sindroma kapilarnog curenja, oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Međutim, čini se da prisutnost HACA povećava klirens dinutuksimaba za približno 60%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Dinutuksimab (ili mišje monoklonsko protutijelo 14.18) je primijenjen u miševa, kunića, štakora i pasa u režimima jednokratne ili ponovljene doze koja je bila viša od doze koja se klinički primjenjuje. Značajni nalazi su obuhvaćali nuspojave povezane s liječenjem na jetri štakora (karakterizirane centrilobularnom kongestijom, abnormalnim dijeljenjem stanica, hepatocelularnom nekrozom, fibrozom oko centralne vene i interobularnom fibrozom) koje mogu biti povezane s poremećajima cirkulacije i promjenama koje ukazuju na povećanu hematopoezu (povišen omjer retikulocita i/ili broj trombocita, povećana celularnost hematopoetskih stanica u femoralnoj te sternalnoj koštanoj srži i/ili ekstramedularna hematopoeza u jetri i slezeni). Ove su promjene zabilježene kao vrlo blage do blage težine i s oporavkom ili težnjom oporavku po prekidu doziranja. Nisu zabilježeni klinički znakovi toksičnosti za SZS.

Sigurnosna farmakologija

Dinutuksimab je bio primijenjen u cinomoligus majmuna što je rezultiralo učincima na kardiovaskularni sustav, koji su se sastojali od umjerenih povećanja krvnog tlaka (u jedne od tri životinje) i brzine otkucaja srca (u dvije od tri životinje). Nisu zabilježeni izravni učinci na parametre elektrokardiograma ili na dišni sustav.

Ostalo

Nisu provedena neklinička ispitivanja za procjenu potencijala dinutuksimaba za izazivanje kancerogenosti, genotoksičnosti ili razvojne i reproduktivne toksičnosti. U mužjaka i ženki štakora, primjena dinutuksimaba nije rezultirala štetnim učincima na reproduktivne organe pri izloženostima koje su bile najmanje 60 puta veće od onih zabilježenih klinički.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja provedenih do sada. Ova ispitivanja podupiru tekući režim doziranja dinutuksimaba od 17,5 mg/m²/dan primijenjenog kroz četiri uzastopna dana tijekom pet mjesečnih ciklusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica

18 mjeseci

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni do 24 sata pri sobnoj temperaturi (manjoj od 25°C).

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstituiranja/razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikroorganizmima, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, korisnik je odgovoran za vrijeme čuvanja i uvjete čuvanja za vrijeme primjene.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa I s čepom od bromobutilne gume i aluminijskim *flip-off* zatvaračem, koja sadrži 5 mL koncentrata za otopinu za infuziju.

Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Točan volumen Unituxin koncentrata za otopinu za infuziju potreban za bolesnikovu dozu (vidjeti dio 4.2.) mora se injicirati u vrećicu od 100 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju.

Potrebni volumen dinutuksimaba treba izvući i injicirati u vrećicu od 100 mL otopine natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju. Otopinu treba promiješati nježnim okretanjem.

Razrjeđivanje mora biti provedeno u aseptičkim uvjetima. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Za rok valjanosti nakon razrjeđivanja vidjeti dio 6.3. Razrijeđena otopina za infuziju mora se upotrijebiti unutar 24 sata od pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1022/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar šest mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Sljedećom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): u svrhu procjene dugoročnih ishoda sigurnosti primjene dinutuksimaba u bolesnika s neuroblastomom visokog rizika (uključujući podatke o središnjem i perifernom živčanom sustavu, prevalenciji poremećaja funkcije organa, dugotrajnim učincima na rast i razvoj endokrinog sustava, gubitku sluha, kardiotsičnosti i preživljenju) podnositelj treba provoditi registar sigurnosti primjene i podnijeti rezultate.</p> <p>Protokol ispitivanja treba podnijeti unutar 3 mjeseca od odluke Europske komisije.</p> <p>Izvešće kliničkog ispitivanja treba podnijeti do</p>	06/2029
<p>PASS: u svrhu bolje karakterizacije sigurnosti i imunogenosti lijeka Unituxin i njezinog utjecaja na izloženost lijeku, podnositelj treba provesti i podnijeti rezultate ispitivanja sigurnosti primjene lijeka.</p> <p>Izvešće kliničkog ispitivanja treba podnijeti do</p>	12/2018

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III

OZNAČAVANJE LUPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Unituxin 3,5 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju
dinutuksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 ml koncentrata sadrži 3,5 mg dinutuksimaba.
Svaka bočica od 5 ml sadrži 17,5 mg dinutuksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

histidin
polisorbat 20
natrijev klorid
voda za injekcije

Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
17,5 mg/5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1022/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Unituxin 3,5 mg/mL sterilni koncentrat
dinutuksimab
Primjena u venu nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

17,5 mg/5 ml

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Unituxin 3,5 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju dinutuksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Ponekad Uputu o lijeku može čitati i mlada osoba koja uzima ovaj lijek, ali obično će to biti roditelj/njegovatelj. Usprkos tome, cijela će se uputa obraćati "Vama".

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Unituxin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Unituxin
3. Kako će se primjenjivati Unituxin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Unituxin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Unituxin i za što se koristi

Što je Unituxin

Unituxin je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar dinutuksimab. Pripada skupini lijekova koja se naziva "monoklonska protutijela". Oni djeluju poput protutijela prirodno proizvedenih u tijelu. Pomažu imunološkom sustavu ciljati određene stanice, poput stanica raka, tako što se "lijepe" na njih.

Za što se koristi Unituxin

Unituxin se koristi za liječenje "neuroblastoma visokog rizika" u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 12 mjeseci do 17 godina.

Neuroblastom je vrsta raka koji raste iz abnormalnih živčanih stanica u tijelu. Neki neuroblastomi su klasificirani kao neuroblastomi "visokog rizika" ako se rak proširio u različite dijelove tijela i sadrži određene vrste stanica. Za neuroblastome visokog rizika postoji veća vjerojatnost da će se ponovno javiti nakon liječenja.

Radi smanjivanja rizika od ponovnog pojavljivanja raka, Unituxin se primjenjuje u posljednjoj fazi liječenja radi uništavanja malih količina bolesti koje još uvijek mogu biti prisutne nakon što je rak reagirao na kemoterapiju, kirurški zahvat i autolognu (s bolesnikovim vlastitim stanicama) transplantaciju krvnih stanica.

Kako djeluje Unituxin

Unituxin prepoznaje i veže se na svoj cilj na staničnoj površini koji se naziva "GD2". GD2 se nalazi na površini stanica neuroblastoma. Kad se Unituxin veže na GD2 na stanicama raka, imunološki sustav bolesnika počinje napadati ove stanice i uništavati ih.

Pokazalo se da Unituxin odgađa napredovanje ili ponovnu pojavu bolesti i povećava preživljenje.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Unituxin

Nemojte primati Unituxin

- ako ste alergični na dinutuksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek dinutuksimab.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Unituxin:

- ako ste ikada imali napadaje (konvulzije)
- ako imate problema s jetrom
- ako imate nizak broj bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica u krvi - vidljivo iz nalaza pretraga
- ako imate problema s disanjem poput nedostatka zraka u mirovanju
- ako imate problema s bubrezima
- ako imate bilo kakve infekcije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Unituxin.

Tijekom liječenja ili kod prve primjene Unituxina možda ćete primijetiti sljedeće:

- **Alergijske reakcije, koje mogu biti teške (anafilaktičke reakcije), ili druge reakcije na infuziju** - odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo kakvu vrstu reakcije za vrijeme ili nakon infuzije. One su vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 osoba). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati kožni osip, koprivnjaču, oticanje lica ili grla, omaglicu, ubrzane otkucaje srca ili osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka i otežano disanje, vrućicu, mučninu, bolove u zglobovima. Bit ćete pomno nadzirani na ove znakove za vrijeme primanja lijeka. Primit ćete antihistaminik koji pomaže spriječiti alergijske reakcije.
- **Sindrom kapilarnog curenja** uslijed curenja sastavnica krvi kroz stijenke malih krvnih žila - može uzrokovati brzo oticanje Vaših ruku, nogu i drugih dijelova tijela, brzi pad krvnog tlaka, ošamućenost i otežano disanje.
- **Bol** – obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo kakve bolove. To je vrlo često tijekom liječenja (javlja se u više od 1 na 10 osoba). Primit ćete lijekove za ublažavanje bolova (poput paracetamola, ibuprofena, morfina) kako bi vam pomogli spriječiti i smanjiti bolove. Pogledajte dio 4 za više informacija o boli kao nuspojavi.
- **Nizak krvni tlak** – može uzrokovati omaglicu ili nesvjesticu.
- **Problemi s Vašim očima** – obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo kakve probleme s očima ili promjene vida.
- **Infekcije krvi** - obavijestite svog liječnika ako primijetite vrućicu, zimicu s drhtavicom, ili ako osjetite nesvjesticu ili omaglicu.
- **Problemi s vašim živcima** – mogli biste primijetiti utrnulost, trnce ili žarenje u šakama, stopalima, nogama ili rukama, smanjen osjet ili slabost prilikom pokreta (periferna neuropatija).

Pogledajte dio 4 za cjeloviti popis poznatih nuspojava.

Pretrage i pregledi

Vaš liječnik će napraviti krvne pretrage i može napraviti očne preglede dok uzimate ovaj lijek.

Drugi lijekovi i Unituxin

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove nabavljene bez recepta i biljne lijekove.

Posebice, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste nedavno primili:

- lijekove koji se nazivaju „kortikosteroidi“ – oni mogu utjecati na aktivnost Vašeg imunološkog sustava koji je važan za uspješno djelovanje Unituxina.
- „intravenski imunogloblin“ - ne smijete uzimati ovu vrstu lijekova dva tjedna prije liječenja lijekom Unituxin i najmanje tjedan dana nakon završetka liječenja.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Unituxin.

Trudnoća

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Ako je moguće da ostanete trudni i ne koristite kontracepciju, obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.
- Preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom 6 mjeseci nakon prekida liječenja ovim lijekom.

Dojenje

- Ako dojite, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek.
- Ne smijete dojiti za vrijeme liječenja ovim lijekom, zbog toga što nije poznato može li lijek prelaziti u majčino mlijeko. Preporučeni vremenski razmak između prekida liječenja i dojenja je 6 mjeseci.

Upravljanje vozilima i rad sa strojevima

Unituxin ima mnoge nuspojave i to će utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Unituxin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi. To znači da sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako će se primjenjivati Unituxin

Unituxin će Vam dati Vaš liječnik ili medicinska sestra tijekom boravka u bolnici. Primjenjuje se infuzijom kap po kap u jednu od Vaših vena (intravenskom infuzijom).

Unituxin se koristi s tri druga lijeka:

- izotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Primat ćete ove lijekove kroz šest ciklusa. Svaki ciklus traje mjesec dana. Nećete primati sve lijekove u svakom ciklusu.

Koliko ćete lijeka primiti

Primat ćete Unituxin u pet od šest ciklusa. Preporučena doza je 17,5 mg/m². Liječnik će odrediti Vašu dozu na temelju Vaše tjelesne površine.

Za vrijeme 1., 3. i 5. ciklusa (mjeseca)

- Unituxin se primjenjuje infuzijom kap po kap u jednu od Vaših vena – kroz približno 10 sati svakodnevno tijekom četiri dana.
- GM-CSF se primjenjuje potkožnom injekcijom ili infuzijom kap po kap u jednu od Vaših vena svakodnevno tijekom 14 dana.

- Primat ćete izotretinoin, koji se uzima kroz usta, tijekom posljednjih 14 dana svakog ciklusa.

Za vrijeme 2. i 4. ciklusa (mjeseca)

- Unituxin se primjenjuje infuzijom kap po kap u jednu od Vaših vena – kroz približno 10 sati svakodnevno tijekom četiri dana.
- IL-2 se primjenjuje infuzijom kap po kap u jednu od Vaših vena kroz 4 uzastopna dana (kontinuirana infuzija) - prva četiri dana prvog tjedna i prva četiri dana drugog tjedna svakog ciklusa.
- Primat ćete izotretinoin, koji se uzima kroz usta, tijekom posljednjih 14 dana svakog ciklusa.

Za vrijeme 6. ciklusa (mjeseca)

- Primat ćete samo izotretinoin, koji se uzima kroz usta.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati tijekom i nakon infuzije. Radi smanjivanja rizika od nuspojava, Vaš liječnik može produžiti predviđeno vrijeme za infuziju Unituxina do 20 sati. U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek, koji se primjenjuje s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom, može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite sljedeće:

- Bilo kakvu vrstu alergijske reakcije ili druge reakcije na mjestu injiciranja - simptomi mogu uključivati kožni osip, koprivnjaču, oticanje lica ili grla, omaglicu, ubrzane otkucaje srca ili osjećaj lupanja srca, nedostatak zraka i otežano disanje, vrućicu, mučninu, bolove u zglobovima.
- Brzo oticanje Vaših ruku, nogu i drugih dijelova tijela, brzi pad krvnog tlaka, ošamućenost i otežano disanje (sindrom kapilarnog curenja).
- Bilo kakvu vrstu boli: u trbuhu, grlu, prsima, licu, šakama, stopalima, nogama ili rukama (poput utrnulosti, trnaca ili osjećaja žarenja), leđima, vratu, zglobovima, kostima, mišićima, ustima, očima, genitalijama.

Ove su nuspojave vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).

Ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava, odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Druge nuspojave koje možete iskusiti s ovim lijekom uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).

- kašalj
- svrbež
- gubitak teka
- proljev, mučnina
- nizak krvni tlak zbog čega možete osjetiti omaglicu ili nesvjesticu, ili visoki krvni tlak
- odstupanja u krvnim nalazima poput niske razine krvnih pločica, niske razine crvenih ili bijelih krvnih stanica, niska razina albumina (ovo može uzrokovati oticanje te osjećaj slabosti i umora), poremećena jetrena funkcija, niska razina kalija, natrija, kalcija, fosfata, ili visoka razina glukoze.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine
- zimica
- glavobolja
- osjećaj umora, razdražljivost
- zatvor, krv u stolici

- oštećenje živaca po tijelu koji mogu utjecati na kretanje
- zamućen vid, osjetljivost na svjetlo, proširenje zjenica
- nemogućnost mokrenja, krv ili proteini u Vašoj mokraći
- povećan rizik od infekcija, osobito od pomagala korištenih za primjenu lijeka, infekcije krvi ili crijevne infekcije
- kožni problemi na mjestu primjene injekcije, crveni osip s malim ispupčenjima
- odstupanja u krvnim nalazima poput niske razine magnezija, glukoze, visoke razine kiselina ili kreatinina.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

- nejednake zjenice
- tekućina u ili oko pluća
- zatajenje bubrega
- pojačana aktivnost štitne žlijezde
- serumska bolest - bolest slična alergiji
- poremećen srčani ritam
- oticanje u stražnjem dijelu mozga (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije) – simptomi mogu uključivati visoki krvni tlak, glavobolju, napadaje, promjene vida ili ponašanja, osjećaj omamljenosti ili umora.
- atipični hemolitički uremički sindrom (aHUS) – bolest koja zahvaća krv i bubrege – simptomi mogu uključivati simptome slične gripi koji ne nestaju, smetenost, letargiju, gubitak teka ili mokraću tamne boje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Unituxin

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C ± 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni pri sobnoj temperaturi (manjoj od 25°C). S mikrobiološkog stajališta razrijeđena otopina se mora odmah primijeniti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvu prisutnost čestica ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Liječnik ili medicinska sestra će baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Unituxin sadrži

- Djelatna tvar je dinutuksimab. Svaka bočica sadrži 17,5 mg dinutuksimaba u 5 mL koncentrata. Svaki mL koncentrata sadrži 3,5 mg dinutuksimaba.
- Drugi sastojci su histidin, polisorbit 20 (E 432), natrijev klorid i voda za injekcije. Pogledajte dio 2 za dodatne informacije o natriju.

Kako Unituxin izgleda i sadržaj pakiranja

Unituxin je bistra, bezbojna otopina za infuziju isporučena u prozirnoj staklenoj bočici. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge web stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.

<----->

Doziranje i način primjene

Unituxin je ograničen samo na bolničku primjenu, a mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni onkoloških terapija. Mora ga primjenjivati zdravstveni djelatnik pripremljen za liječenje teških alergijskih reakcija uključujući anafilaksiju, u okruženju u kojemu je odmah dostupna sva oprema za oživljavanje.

Doziranje

Unituxin se primjenjuje intravenskom infuzijom kroz pet ciklusa u dnevnoj dozi od 17,5 mg/m². Primjenjuje se od 4. do 7. dana tijekom 1., 3. i 5. ciklusa (svaki ciklus traje otprilike 24 dana), te od 8. do 11. dana tijekom 2. i 4. ciklusa (svaki ciklus traje otprilike 28 dana).

Režim liječenja se sastoji od dinutuksimaba, GM-CSF-a, IL-2 i izotretinoina koji se primjenjuju kroz šest uzastopnih ciklusa. Potpuni režim doziranja je naznačen u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1: Raspored doziranja Unituxina, GM-CSF-a i izotretinoina za 1., 3. i 5. ciklus

Dan	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.-24.
GM-CSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
dinutuksimab ²				X	X	X	X								
izotretinoin ³											X	X	X	X	X

¹ Faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF): 250 µg/m²/dan, primijenjeno bilo supkutanom injekcijom (izrazito preporučeno) ili intravenskom infuzijom tijekom 2 sata.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, primijenjeno intravenskom infuzijom tijekom 10 do 20 sati.

³ izotretinoin: za tjelesnu težinu veću od 12 kg: 80 mg/m² primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od

160 mg/m²/dan; za tjelesnu težinu do 12 kg: 2,67 mg/kg primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 5,33 mg/kg/dan (zaokružiti dozu na najbližih 10 mg).

Tablica 2: Raspored doziranja Unituxina i IL-2 za 2. i 4. ciklus; raspored doziranja izotretinoina za 2., 4. i 6. ciklus

Dan	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.- 14.	15.- 28.
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
dinutuksimab ²								X	X	X	X		
izotretinoin ³													X

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m²/dan primijenjeno kontinuiranom intravenskom infuzijom tijekom 96 sati od 1. do 4. dana te 4,5 MIU/m²/dan od 8. do 11. dana.

² dinutuksimab: 17,5 mg/m²/dan, primijenjeno intravenskom infuzijom tijekom 10 do 20 sati.

³ izotretinoin: za tjelesnu težinu veću od 12 kg: 80 mg/m² primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 160 mg/m²/dan; za tjelesnu težinu do 12 kg: 2,67 mg/kg primijenjeno peroralno dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 5,33 mg/kg/dan (zaokružiti dozu na najbližih 10 mg).

Prije početka svakog ciklusa liječenja, nužno je procijeniti kriterije navedene u popisu iz Tablice 3.

Tablica 3: Klinički kriteriji koji se moraju procijeniti prije početka svakog ciklusa liječenja Unituxinom

Toksičnost za središnji živčani sustav (SŽS)
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok se toksičnost za SŽS ne smanji na 1. stupanj ili ne povuče i/ili dok poremećaj s napadajima ne bude pod kontrolom
Poremećaj funkcije jetre
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak prvog ciklusa dok vrijednost alanin aminotransferaze (ALT) ne bude manja od peterostruke vrijednosti gornje granice normale (GGN). Odgoditi početak 2. do 6. ciklusa dok vrijednost ALT-a ne bude manja od deseterostruke vrijednosti GGN.
Trombocitopenija
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok broj trombocita ne bude najmanje 20000/μL. Ako bolesnik ima metastaze u središnjem živčanom sustavu, odgoditi početak ciklusa i primijeniti transfuziju trombocita kako bi se broj trombocita održao na najmanje 50000/μL.
Poremećaj respiratorne funkcije
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok se dispneja u mirovanju ne povuče i/ili dok periferna zasićenost kisikom ne bude najmanje 94% pri sobnom zraku.
Poremećaj funkcije bubrega
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok klirens kreatinina ili stopa glomerularne filtracije (GFR) ne bude najmanje 70 mL/min/1,73 m²
Sistemska infekcija ili sepsa
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak ciklusa dok se sistemska infekcija ili sepsa ne povuku.
Leukopenija
<ul style="list-style-type: none"> Odgoditi početak prvog ciklusa dok apsolutni broj fagocita ne bude najmanje 1000/μL.

Pored gore navedenih kriterija, mora se izvršiti klinička procjena kardiovaskularnih funkcija bolesnika.

Prilagodba doze

Tablica 4 sadrži smjernice za prilagodbu doze dinutuksimaba, GM-CSF-a i IL-2. Ako bolesnici zadovoljavaju kriterije za prekid liječenja ovim lijekovima, liječenje se može nastaviti izotretinoinom kako je klinički indicirano.

Tablica 4 : Smjernice za prilagodbu doze za zbrinjavanje nuspojava nastalih tijekom liječenja dinutuksimabom u kombinaciji s GM-CSF-om, IL-2 i izotretinoinom

Alergijske reakcije	
<i>1. ili 2. stupnja</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Smanjiti brzinu infuzije na 0,875 mg/m²/sat. • Primijeniti potporne mjere.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Nastaviti infuziju prvotnom brzinom. Ako se ne podnosi, smanjiti brzinu na 0,875 mg/m²/sat.
<i>3. ili 4. stupnja</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Odmah prekinuti primjenu dinutuksimaba i intravenskog GM-CSF-a ili IL-2. • Primijeniti potporne mjere .
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Ako se znakovi i simptomi brzo povuku uz gore navedene mjere, može se nastaviti infuzija dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. • Ne nastavljati primjenu GM-CSF-a ili IL-2 do sljedećeg dana. • Za cikluse s GM-CSF-om, primijeniti 50% doze GM-CSF-a počevši od sljedećeg dana, a ako se podnosi, može se primijeniti puna doza GM-CSF-a nakon završetka doziranja dinutuksimaba za taj ciklus. • Za cikluse s IL-2, primijeniti 50% doze IL-2 počevši od sljedećeg dana i nastaviti tijekom ostatka ciklusa. • Ako se simptomi ponovno pojave prilikom dodavanja GM-CSF-a ili IL-2, prekinuti primjenu GM-CSF-a ili IL-2 i dinutuksimaba. • Ako se simptomi povuku sljedećeg dana, nastaviti primjenu dinutuksimaba pri podnošljivoj brzini bez GM-CFS-a ili IL-2.
Ponovno pojavljivanje simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2 za taj dan. • Ako se simptomi povuku tog dana, nastaviti sljedećeg dana s premedikacijom na odjelu intenzivne njege.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> • Zadržati podnošljivu brzinu infuzije dinutuksimaba za sve sljedeće cikluse s GM-CFS-om ili IL-2.
Anafilaksija	
<i>3. ili 4. stupnja</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Sindrom kapilarnog curenja	
<i>3. stupnja (teški)</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu dinutuksimaba i intravenskog GM-CSF-a ili IL-2. • Primijeniti potporne mjere .
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Nastaviti primjenu infuzije dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. • Nastaviti primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2 sljedećeg dana sve do posljednje doze dinutuksimaba za taj ciklus.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> • Ako je bolesnik podnosio 50% doze GM-CSF-a ili IL-2, započeti s tom dozom i infuzijom dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. Ako se podnosi, povećati dozu GM-CSF-a ili IL-2 na punu dozu sljedećeg dana. • Ako se GM-CSF ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab za preostale cikluse s GM-CSF-om. • Ako se IL-2 ne podnosi pri 50% doze, zamijeniti ga GM-CSF-om za preostale cikluse s IL-2.
<i>4. stupnja (opasno po život)</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2 za taj ciklus. • Primijeniti potporne mjere.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> • Ako se sindrom kapilarnog curenja pojavio tijekom ciklusa s IL-2, zamijeniti ga s GM-CSF-om za preostale cikluse s IL-2. • Ako se sindrom kapilarnog curenja pojavio tijekom ciklusa s GM-CSF-om, primijeniti samo dinutuksimab za sljedeće cikluse s GM-CSF-om.
Hiponatrijemija	

4. stupnja (opasno po život) - < 120 mmol/L unatoč odgovarajućoj kontroli tekućina	
	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Hipotenzija	
<i>Simptomatska i/ili sistolički krvni tlak niži od 70 mmHg ili smanjenje za više od 15% ispod početne vrijednosti</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i intravenskog GM-CSF-a ili IL-2. Primijeniti potporne mjere.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti s primjenom infuzije dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat. Ako krvni tlak ostane stabilan tijekom najmanje 2 sata, nastaviti primjenu GM-CSF-a ili IL-2. Ako krvni tlak ostane stabilan tijekom najmanje 2 sata nakon nastavka primjene GM-CSF-a ili IL-2, povećati brzinu infuzije dinutuksimaba na 1,75 mg/m²/sat.
Ponovno pojavljivanje simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2. Nastaviti s primjenom infuzije dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat kad krvni tlak bude stabilan.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti sljedećeg dana primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2 ako krvni tlak ostane stabilan. Započeti primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2 kada se primjenjuje uz dinutuksimab. Zatim, ako se podnosi, povećati na punu dozu ostatak ciklusa. Ako se GM-CSF ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab tijekom ostatka ciklusa. Ako se IL-2 ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab tijekom ostatka ciklusa.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> Započeti primjenu 50% doze GM-CSF-a ili IL-2, ako se podnosi, povećati sljedećeg dana na punu dozu. Ako se GM-CSF ne podnosi pri 50% doze, primijeniti samo dinutuksimab za preostale cikluse s GM-CSF-om. Ako se IL-2 ne podnosi pri 50% doze, zamijeniti ga GM-CSF-om za preostale cikluse s IL-2.
Neurološki poremećaji oka	
<i>Proširena zjenica s tromim svjetlosnim refleksom</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Primijeniti infuziju dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat i nastaviti primjenu GM-CSF-a ili IL-2.
Ponovno pojavljivanje simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba, GM-CSF-a i IL-2 za preostale cikluse.
Sljedeći ciklusi	<ul style="list-style-type: none"> Ako abnormalnosti ostanu stabilne ili se poboljšaju prije sljedećeg ciklusa, primijeniti infuziju dinutuksimaba brzinom od 0,875 mg/m²/sat i punu dozu GM-CSF-a ili IL-2. Ako se podnosi bez pogoršanja simptoma, primijeniti infuziju dinutuksimaba brzinom od 1,75 mg/m²/sat u sljedećim ciklusima. Ako se simptomi ponovno pojave, prekinuti primjenu dinutuksimaba, GM-CSF-a i IL-2 za preostale cikluse.
Serumska bolest	
<i>4. stupnja (opasno po život)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Sistemska infekcija ili sepsa	
<i>3. ili 4. stupnja</i>	
Pojava simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2 za ostatak ciklusa.
Po povlačenju simptoma	<ul style="list-style-type: none"> Nastaviti sa sljedećim planiranim ciklusima dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Bol	

<i>4. stupnja</i>	
	• Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Periferna neuropatija	
<i>periferna motorna neuropatija 2. stupnja</i>	
	• Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
<i>3. stupnja (osjetilne promjene tijekom više od 2 tjedna, objektivna motorička slabost) ili 4. stupnja</i>	
	• Prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.
Atipični hemolitički uremički sindrom	
	• Trajno prekinuti primjenu dinutuksimaba i GM-CSF-a ili IL-2.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Unituxina u djece mlađe od 12 mjeseci nije još ustanovljena.

Način primjene

Unituxin se ne smije primijeniti brzom ili bolusnom intravenskom injekcijom.

Treba se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 10 sati. Infuzija počinje brzinom doze od 0,875 mg/m²/sat i nastavlja se tom brzinom tijekom 30 minuta; zatim se brzina povećava na 1,75 mg/m²/sat te, ako se ponosi, nastavlja se tom brzinom za ostatak infuzije. Trajanje infuzije može biti produženo do 20 sati da bi se pomoglo umanjiti reakcije tijekom infuzije koje ne reagiraju odgovarajuće na druge potporne mjere. Infuzija mora biti završena nakon 20 sati, čak i ako se u tom vremenu ne može isporučiti cijela doza.

Prije početka svake infuzije uvijek treba uzeti u obzir premedikaciju.

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Sažetka opisa svojstava lijeka.

Kontraindikacije

Preosjetljivost (4. stupnja) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Sažetka opisa svojstava lijeka.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alergijske reakcije

Premedikaciju antihistaminikom (npr. hidrokizin ili difenhidramin) treba primijeniti intravenskom injekcijom otprilike 20 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba. Preporučuje se ponavljanje antihistaminika svakih 4 do 6 sati po potrebi tijekom infuzije Unituxina. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi reakcija na infuziju tijekom 4 sata po završetku infuzije Unituxina.

Epinefrin (adrenalin) i hidrokortizon za intravensku primjenu trebaju biti trenutno dostupni uz krevet tijekom primjene dinutuksimaba radi zbrinjavanja alergijskih reakcija opasnih po život. Preporučuje se da liječenje takvih reakcija uključuje hidrokortizon primijenjen intravenskim bolusom i epinefrin primijenjen intravenskim bolusom jednom svakih 3 do 5 minuta po potrebi prema kliničkom odgovoru.

Ovisno o težini alergijske reakcije, potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti liječenje.

Sindrom kapilarnog curenja

Sindrom kapilarnog curenja je vjerojatniji kad se dinutuksimab primjenjuje zajedno s IL-2. Preporučuje se primijeniti metolazon peroralno ili furosemid intravenski svakih 6 do 12 sati po potrebi. Dodatni kisik, respiratornu potporu i nadomjesnu terapiju albuminom treba koristiti po potrebi prema kliničkom odgovoru.

Karakteristični simptomi i znakovi uključuju hipotenziju, generalizirani edem, ascites, dispneju, plućni edem i akutno zatajenje bubrega povezano s hipoalbuminemijom i hemokonzentracijom.

Bol

Jaka bol (3. ili 4. stupnja) se najčešće pojavljuje tijekom prvog 4-dnevnog ciklusa dinutuksimaba, često slabeći vremenom kroz sljedeće cikluse.

Kod jake boli, treba smanjiti brzinu infuzije Unituxina na 0,875 mg/m²/sat. Liječenje Unituxinom treba prekinuti ako bol nije zadovoljavajuće kontrolirana unatoč smanjenju brzine infuzije i uvođenju najviših potpornih mjera.

Paracetamol treba primijeniti peroralno 20 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba te ponoviti svakih 4 do 6 sati prema potrebi. Preporučuje se redovito doziranje svakih 4 do 6 sati kad se primjenjuje zajedno s IL-2. Ako je potreban zbog trajne boli, ibuprofen treba primijeniti peroralno svakih 6 sati između doza paracetamola. Ibuprofen se ne smije primijeniti ako postoje dokazi trombocitopenije, krvarenja ili poremećaja funkcije bubrega.

Opioid, poput morfinsulfata, preporučuje se primjenjivati intravenskom infuzijom prije svake infuzije dinutuksimaba te nastaviti u obliku intravenske infuzije tijekom i do 2 sata nakon završetka liječenja. Preporučuje se primjena dodatnih intravenskih bolusnih doza opioida po potrebi radi liječenja boli do jednom svaka 2 sata tijekom infuzije dinutuksimaba. Ako se morfin ne podnosi, tada se može koristiti fentanil ili hidromorfon.

Lidokain se može primijeniti u obliku intravenske infuzije (2 mg/kg u 50 ml 0,9%-tnog natrijevog klorida) tijekom 30 minuta prije početka svake infuzije dinutuksimaba te nastaviti intravenskom infuzijom brzinom od 1 mg/kg/sat do 2 sata nakon završetka liječenja. Infuziju lidokaina treba prekinuti ako bolesnik razvije omaglicu, perioralnu utrnulost ili tinitus.

Gabapentin se može primijeniti u vrijeme početka premedikacije morfinom, u peroralnoj dozi od 10 mg/kg/dan. Doza se može kasnije povećati (do najviše 60 mg/kg/dan ili 3600 mg/dan) po potrebi radi zbrinjavanja boli.

Hipotenzija

Otopinu natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju (10 mL/kg) treba primijeniti intravenski tijekom jednog sata neposredno prije infuzije dinutuksimaba. Ako se pojavi hipotenzija, ovo se može ponoviti, ili se može primijeniti intravenski albumin ili koncentrat eritrocita prema kliničkoj indikaciji. Preporučuje se da se primijeni i vazopresorna terapija ako je potrebna radi ponovnog uspostavljanja odgovarajućeg perfuzijskog tlaka.

Neurološki poremećaji oka

Mogu se pojaviti poremećaji oka, osobito nakon ponovljenih ciklusa. Ove promjene obično nestaju s vremenom. Bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka terapije i treba ih se nadzirati zbog mogućih promjena vida.

Poremećaj funkcije jetre

Preporučuje se redovito praćenje funkcije jetre tijekom imunoterapije dinutuksimabom.

Sistemske infekcije

Bolesnici uobičajeno imaju postavljen centralni venski kateter *in situ*, i kao posljedica prethodne transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) vjerojatno je da će biti imunokompromitirani tijekom terapije, te su zbog toga izloženi riziku od razvoja sistemske infekcije. U bolesnika ne smije biti nikakvih dokaza sistemske infekcije i bilo koja identificirana infekcija treba biti pod kontrolom prije početka terapije.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

Prijavljena su odstupanja vrijednosti elektrolita u bolesnika koji su primili Unituxin. Elektrolite treba nadzirati svakodnevno za vrijeme terapije Unituxinom.

Atipični hemolitički uremički sindrom

Prijavljen je hemolitički uremički sindrom u odsutnosti dokumentirane infekcije koji je rezultirao bubrežnom insuficijencijom, odstupanjima elektrolita, anemijom i hipertenzijom. Treba primijeniti potporne mjere uključujući kontrolu stanja hidracije, odstupanja elektrolita, hipertenzije i anemije.

Unos natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi. To znači da sadrži zanemarive količine natrija.

Lijek koji više nije odobren