

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Unituxin 3,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat conține dinutuximab 3,5 mg.

Fiecare flacon conține dinutuximab 17,5 mg în 5 ml.

Dinutuximab este un anticorp monoclonal himeric uman/murin produs într-o linie celulară de mielom la șoarece (Sp2/0) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 5 ml conține sodiu 17,2 mg. Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Unituxin este indicat pentru tratamentul neuroblastomului cu risc crescut la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 17 ani, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și la care s-a obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de tratament mieloablative și transplant de celule stem autologe (TCSA). Acesta este administrat în asociere cu factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite-macrofage (GM-CSF), interleukina-2 (IL-2) și isotretinoin.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea unituxin se realizează numai în spital și trebuie efectuată sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea tratamentelor oncologice. Medicamentul trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății, specializat în abordarea terapeutică a reacțiilor alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care serviciile complete de resuscitare sunt imediat disponibile.

Doze

Unituxin trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă, pe parcursul a cinci cicluri de tratament, în doză zilnică de 17,5 mg/m². Se administrează în zilele 4–7 în timpul ciclurilor de tratament 1, 3 și 5 (fiecare ciclu de tratament având o durată de aproximativ 24 zile) și în zilele 8–11 în timpul ciclurilor de tratament 2 și 4 (fiecare ciclu de tratament având o durată de aproximativ 28 zile).

Schema terapeutică constă în administrarea de dinutuximab, GM-CSF, IL-2, și isotretinoin, pe parcursul a șase cicluri de tratament consecutive. Schema completă de dozaj este prezentată în Tabelul 1 și Tabelul 2.

Tabelul 1: Schema de dozaj din ciclurile de tratament 1, 3 și 5 pentru Unituxin, GM-CSF și isotretinoin

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

¹ Factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite și macrofage (GM-CSF): 250 μg/m² și zi, administrat fie prin injecție subcutanată (recomandată cu fermitate), fie prin perfuzie intravenoasă în decurs de 2 ore.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m² și zi, prin perfuzie intravenoasă în decurs de 10–20 ore.

³ Isotretinoin: pentru o greutate corporală peste 12 kg: 80 mg/m² administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 160 mg/m² și zi; pentru o greutate corporală de cel mult 12 kg: 2,67 mg/kg administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 5,33 mg/kg și zi (doză aproximativă aproape de 10 mg).

Tabelul 2: Schema de dozaj din ciclurile de tratament 2 și 4 pentru Unituxin și IL-2; Schema de dozaj din ciclurile de tratament 2, 4 și 6 pentru isotretinoin

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

¹ Interleukina-2 (IL-2): 3 MUI/m² și zi administrat în perfuzie intravenoasă continuă în decurs de 96 ore în zilele 1-4 și 4,5 MUI/m² și zi, în zilele 8-11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m² și zi, administrat în perfuzie intravenoasă în decurs de 10–20 ore.

³ Isotretinoin: pentru o greutate corporală peste 12 kg: 80 mg/m² administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 160 mg/m² și zi; pentru o greutate corporală de cel mult 12 kg: 2,67 mg/kg administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 5,33 mg/kg și zi (doză aproximativă aproape de 10 mg).

Înainte de a începe fiecare ciclu de tratament, se va consulta tabelul 3 pentru lista criteriilor care trebuie evaluate.

Tabelul 3: Criteriile clinice care trebuie evaluate înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament cu Unituxin.

Toxicitate asupra sistemului nervos central (SNC)
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până când toxicitatea asupra SNC a atins gradul 1 sau s-a rezolvat și/sau tulburarea convulsivă este bine controlată
Disfuncție hepatică
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea primului ciclu de tratament până când concentrația de alanin aminotransferază (ALT) depășește de mai puțin de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). Se amână începerea ciclurilor de tratament 2-6 până când concentrația ALT depășește de mai puțin de 10 ori LSVN.
Trombocitopenie
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până când numărul de trombocite este de cel puțin 20.000/μl. Dacă pacientul prezintă metastaze ale SNC, se amână începerea tratamentului și se administrează transfuzie cu trombocite pentru menținerea numărului acestora la cel puțin 50.000/μl.
Disfuncție respiratorie
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până la rezolvarea dispneei de repaus și/sau până când saturația periferică în oxigen este de cel puțin 94 % în aerul atmosferic.
Disfuncție renală
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până când clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) este de cel puțin 70 ml/min și 1,73 m²
Infecție sistemică și sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până la rezolvarea infecției sistemice sau sepsisului.
Leucopenie

- Se amână începerea ciclului de tratament până când numărul absolut de fagocite (NAF) este de cel puțin 1000/ μ l.

În plus față de criteriile de mai sus, evaluarea funcțiilor cardiovasculare ale pacientului trebuie bazată pe opinia medicului.

Modificarea dozei

Tabelul 4 oferă recomandări privind modificarea dozei pentru dinutuximab, GM-CSF și IL-2. Dacă pacienții întrunesc criteriile privind întreruperea administrării acestor medicamente, tratamentul poate continua cu isotretinoin, conform indicațiilor clinice.

Tabelul 4: Recomandare privind modificarea dozei pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse rezultate în urma tratamentului, în timpul administrării dinutuximab în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin.

Reacții alergice	
<i>Gradul 1 sau 2</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se scade ritmul perfuziei la 0,875 mg/m² și oră. • Se aplică măsuri de susținere (vezi pct. 4.4).
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se revine la ritmul de perfuzie inițial. Dacă nu este tolerat, se scade ritmul perfuziei la 0,875 mg/m² și oră.
<i>Gradul 3 sau 4</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe imediat administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2 pe cale intravenoasă. • Se aplică măsuri de susținere (vezi pct. 4.4).
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă semnele și simptomele se rezolvă rapid prin aplicarea măsurilor de mai sus, perfuzia cu dinutuximab poate fi reluată la un ritm de 0,875 mg/m² și oră. • Nu se reia administrarea GM-CSF sau IL-2 până în ziua următoare. • Pentru ciclurile de tratament cu GM-CSF, se administrează GM-CSF la 50 % din doză, începând cu ziua următoare, iar dacă este tolerat, GM-CSF poate fi administrat în doză completă după terminarea administrării dozelor de dinutuximab pentru ciclul de tratament respectiv. • Pentru ciclurile de tratament cu IL-2, se administrează IL-2 la 50 % din doză începând cu ziua următoare și se continuă pentru restul ciclului de tratament. • Dacă simptomele reapar după adăugarea GM-CSF sau IL-2, se întrerupe administrarea de GM-CSF sau IL-2 și de dinutuximab. • Dacă simptomele se rezolvă în ziua următoare, se reia administrarea dinutuximab la doza tolerată, fără GM-CSF sau IL-2.
Reaparitie	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2 pentru ziua respectivă. • Dacă simptomele se rezolvă în ziua respectivă, se reia tratamentul în ziua următoare cu premedicație în unitatea de terapie intensivă (vezi pct. 4.4).
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Se menține ritmul de perfuzie tolerat cu dinutuximab, pentru toate ciclurile de tratament succesive cu GM-CSF sau IL-2.
Anafilaxie	
<i>Gradul 3 sau 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
Sindrom de scurgere capilară	
<i>Gradul 3 (sever)</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau de IL-2

	<p>pe cale intravenoasă.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se aplică măsuri de susținere (vezi pct. 4.4).
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se reia perfuzia de dinutuximab cu un ritm de 0,875 mg/m² și oră. • Se reia administrarea GM-CSF sau IL-2 în ziua următoare cu 50 % din doză, până la ultima doză de dinutuximab pentru ciclul respectiv.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă pacientul a tolerat 50 % din doza de GM-CSF sau IL-2, se începe cu această doză și cu un ritm de perfuzie cu dinutuximab de 0,875 mg/m² și oră. Dacă acesta este tolerat, în ziua următoare se crește doza de GM-CSF sau IL-2 până la doza totală. • Dacă GM-CSF nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclurilor de tratament cu GM-CSF. • Dacă IL-2 nu este tolerat la 50 % din doză, se înlocuiește cu GM-CSF pentru restul ciclurilor de tratament cu IL-2.
Gradul 4 (cu risc vital)	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2 pentru ciclul de tratament respectiv. • Se aplică măsuri de susținere (vezi pct. 4.4).
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă sindromul de scurgere capilară a apărut în timpul ciclului de tratament cu IL-2, se înlocuiește cu GM-CSF pentru restul ciclurilor de tratament cu IL-2. • Dacă sindromul de scurgere capilară a apărut în timpul ciclului de tratament cu GM-CSF, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclurilor de tratament cu GM-CSF.
Hiponatremie	
<i>De gradul 4(cu risc vital) - < 120 mmol/l în pofida tratamentului lichidian adecvat</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
Hipotensiune arterială	
<i>Tensiune arterială (TA) simptomatică și/sau sistolică sub 70 mmHg sau o scădere de peste 15 % față de valoarea inițială</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2 pe cale intravenoasă. • Se aplică măsuri de susținere (vezi pct. 4.4).
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se reia perfuzia de dinutuximab cu un ritm de 0,875 mg/m² și oră. • Dacă tensiunea arterială (TA) rămâne stabilă timp de cel puțin 2 ore, se reia administrarea GM-CSF sau IL-2. • Dacă TA rămâne stabilă timp de cel puțin 2 ore după reluarea administrării GM-CSF sau IL-2, se crește ritmul perfuziei cu dinutuximab la 1,75 mg/m² și oră.
Reparație	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2. • Se reia administrarea dinutuximab la un ritm de 0,875 mg/m² și oră din momentul în care TA este stabilă.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se reia administrarea GM-CSF sau IL-2 în ziua următoare cu 50 % din doză dacă TA rămâne stabilă. • Se începe administrarea GM-CSF sau IL-2 cu 50 % din doză atunci când se administrează împreună cu dinutuximab. În continuare se crește doza până la doza totală, dacă aceasta este tolerată, pentru restul ciclului de tratament. • Dacă GM-CSF nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclului de tratament. • Dacă IL-2 nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclului de tratament.
Ciclurile de tratament	<ul style="list-style-type: none"> • Se începe administrarea GM-CSF sau IL-2 cu 50 % din doză și în ziua

următoare	<p>următoare se crește până la doza totală, dacă aceasta este tolerată.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă GM-CSF nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclurilor de tratament cu GM-CSF. • Dacă IL-2 nu este tolerat la 50 % din doză, se înlocuiește cu GM-CSF pentru restul ciclurilor de tratament cu IL-2.
Tulburări neurologice oculare	
<i>Dilatarea pupilei și reflex fotomotor încetinit</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează dinutuximab la un ritm de perfuzie de 0,875 mg/m² și oră și se reia administrarea GM-CSF sau IL-2.
Reparație	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab, GM-CSF și IL-2 pentru restul ciclurilor de tratament.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă tulburările rămân stabile sau se ameliorează înainte de următorul ciclu de tratament, se administrează dinutuximab la un ritm de perfuzie de 0,875 mg/m² și oră și doza totală de GM-CSF sau IL-2. • Dacă aceasta este tolerată fără agravarea simptomelor, se administrează dinutuximab în doză de 1,75 mg/m² și oră pentru ciclurile de tratament ulterioare. • Dacă simptomele reapar, se întrerupe administrarea dinutuximab, GM-CSF și IL-2 pentru restul ciclurilor de tratament.
Boala serului	
<i>De gradul 4 (cu risc vital)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
Infecție sistemică și sepsis	
<i>Gradul 3 sau 4</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2 pentru restul ciclului de tratament.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se continuă cu următoarele cicluri de tratament programate cu dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
Durere	
<i>Gradul 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
Neuropatie periferică	
<i>Neuropatie motorie periferică de gradul 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
<i>Gradul 3 (modificări senzoriale timp de peste 2 săptămâni, slăbiciune motorie obiectivă) sau Gradul 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
Sindrom hemolitic uremic atipic	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Unituxin la copii cu vârsta sub 12 luni nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Unituxin nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 10 ore. Perfuzia începe cu un ritm de dozare de 0,875 mg/m² și oră și se continuă cu acest ritm timp de 30 minute; ritmul perfuziei este apoi crescut la 1,75 mg/m² și oră și

se continuă cu acest ritm pentru restul perfuziei, dacă aceasta este tolerată. Durata perfuziei poate fi prelungită până la 20 ore pentru a facilita reducerea la minimum a reacțiilor apărute în timpul perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8), care nu răspund în mod adecvat la alte măsuri de susținere. Perfuzia trebuie terminată după 20 ore, chiar dacă doza totală nu poate fi administrată în acest interval de timp.

Trebuie întotdeauna avută în vedere premedicația înainte de a începe fiecare perfuzie (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înaintea administrării, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate (de gradul 4) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții alergice

Premedicația antihistaminică (de exemplu hidroxizină sau difenhidramină) trebuie administrată sub formă de injecție intravenoasă cu aproximativ 20 minute înainte de începerea fiecărei perfuzii de dinutuximab. Se recomandă ca administrarea medicamentului antihistaminic să fie repetată la intervale de 4–6 ore, după cum este necesar, în timpul perfuziei de Unituxin. Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării semnelor și simptomelor de reacții cauzate de perfuzie timp de 4 ore după terminarea perfuziei de Unituxin.

Epinefrina (adrenalina) și hidrocortizonul pentru administrare intravenoasă trebuie să fie imediat disponibile la patul pacientului în timpul administrării dinutuximab, pentru tratamentul reacțiilor alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul acestor reacții să includă hidrocortizon administrat intravenos în bolus și adrenalină administrată intravenos în bolus, la interval de 3–5 minute, după cum este necesar, în funcție de răspunsul clinic.

În funcție de severitatea reacției alergice, rata perfuziei trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Sindrom de scurgere capilară

Sindromul de scurgere capilară este mai probabil atunci când dinutuximab se administrează concomitent cu IL-2. Se recomandă să se administreze metolazonă pe cale orală sau furosemid intravenos, la intervale de 6–12 ore, după cum este necesar. În funcție de răspunsul clinic, trebuie să se administreze oxigen suplimentar, să se asigure suportul funcției respiratorii și terapia de substituție cu albumină, după cum este necesar.

Semnele și simptomele caracteristice includ hipotensiune arterială, edem generalizat, ascită, dispnee, edem pulmonar și insuficiență renală acută asociată cu hipoalbuminemie și hemoconcentrație.

Durere

Durerea severă (de gradul 3 sau 4) apare cel mai frecvent în timpul primului ciclu de 4 zile de tratament cu dinutuximab, deseori reducându-se treptat pe parcursul ciclurilor de tratament ulterioare.

În cazul durerii severe, rata perfuziei de Unituxin trebuie scăzută la 0,875 mg/m² și oră. Administrarea Unituxin trebuie întreruptă dacă durerea nu este controlată adecvat în pofida scăderii ratei perfuziei și aplicării măsurilor de susținere maxime (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Paracetamolul trebuie administrat oral, cu 20 minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu dinutuximab și se repetă la intervale de 4-6 ore, după cum este necesar. Se recomandă administrarea periodică a unei doze la intervale de 4–6 ore atunci când se administrează concomitent cu IL-2. În cazul în care este necesar pentru tratamentul durerii persistente, ibuprofenul trebuie administrat oral, la intervale de 6 ore, între dozele de paracetamol. Ibuprofenul nu trebuie administrat dacă se evidențiază trombocitopenie, sângerare sau disfuncție renală.

Se recomandă administrarea unui opioid, cum este sulfatul de morfină în perfuzie intravenoasă, înaintea fiecărei perfuzii cu dinutuximab, continuat sub formă de perfuzie intravenoasă în timpul tratamentului și în decurs de 2 ore după terminarea tratamentului. Se recomandă administrarea unor doze suplimentare de opioid în bolus intravenos, după cum este necesar pentru tratamentul durerii, timp de cel mult o dată la 2 ore, în timpul perfuziei cu dinutuximab. Dacă morfina nu este tolerată, se poate administra fentanil sau hidromorfonă.

Lidocaina poate fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (2 mg/kg în 50 ml soluție de clorură de sodiu 0,9 %) în decurs de 30 minute, înainte de începerea fiecărei perfuzii cu dinutuximab, iar administrarea se continuă la un ritm de perfuzie intravenoasă de 1 mg/kg și oră, timp de cel mult 2 ore după terminarea tratamentului. Perfuzia cu lidocaină trebuie întreruptă în cazul în care pacientul prezintă amețeli, senzație de amorțeală peri-orală sau tinitus.

În momentul începerii premedicației cu morfină se poate administra gabapentin în doză orală de 10 mg/kg și zi. Doza poate fi ulterior crescută (până la maximum 60 mg/kg și zi sau 3600 mg/zi), după cum este necesar pentru tratamentul durerii.

Hipotensiune arterială

Administrarea pe cale intravenoasă a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (10 ml/kg) trebuie efectuată în decurs de o oră, imediat înaintea perfuziei de dinutuximab. Dacă apare hipotensiune arterială, administrarea poate fi repetată sau se utilizează albumină intravenos sau concentrat eritocitar, conform indicației clinice. Se recomandă să se administreze de asemenea terapie vasopresoare, dacă acest lucru este necesar pentru restabilirea unei presiuni adecvate a perfuziei.

Tulburări neurologice oculare

Pot să apară tulburări oculare, în special în cazul ciclurilor de tratament repetate (vezi pct. 4.8). Aceste modificări se rezolvă de obicei în timp. Pacienților trebuie să li se efectueze o examinare oftalmologică înaintea începerii tratamentului și trebuie monitorizați în vederea identificării modificărilor vederii.

Disfuncție hepatică

În timpul imunoterapiei cu dinutuximab se recomandă monitorizarea periodică a funcțiilor ficatului.

Infecții sistemice

De obicei pacienții au un cateter venos central *in situ* și, ca o consecință a transplantului cu celule stem autologe (TCSA) anterior, este posibil să fie imunocompromiși în timpul tratamentului și, prin urmare, prezintă riscul de dezvoltare a unei infecții sistemice. Pacienții nu trebuie să prezinte semne de infecție sistemică, iar orice infecție diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Au fost raportate anomalii electrolitice la pacienții cărora li s-a administrat Unituxin (vezi pct. 4.8). Electroliții trebuie monitorizați zilnic în timpul tratamentului cu Unituxin.

Sindrom hemolitic uremic atipic

S-a raportat sindrom hemolitic uremic în absența unei infecții diagnosticate, și care a dus la insuficiență renală, anomalii electrolitice, anemie și hipertensiune arterială. Trebuie aplicate măsuri de susținere, inclusiv controlul stării de hidratare, al anomaliilor electrolitice, al hipertensiunii arteriale și al anemiei.

Aportul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză. Aceasta înseamnă că este practic „fără sodiu“.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu se poate exclude un risc privind interacțiunile cu alte medicamente.

Corticosteroizi

Nu se recomandă administrarea corticosteroizilor sistemici din cauza interferenței posibile cu imunoactivarea necesară pentru acțiunea terapeutică a dinutuximabului.

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

Nu se recomandă administrarea de imunoglobuline intravenoase după TCSA. Dacă acest lucru este necesar, administrarea trebuie limitată la primele 100 zile după TCSA, deoarece imunoglobulina poate să interfereze cu citotoxicitatea dependentă de dinutuximab. Imunoglobulina nu trebuie administrată în interval de două săptămâni înainte și o săptămână după finalizarea fiecărui ciclu de tratament cu Unituxin.

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Interacțiuni farmacodinamice

Reacțiile alergice severe sunt mai probabile atunci când dinutuximab este administrat concomitent cu IL-2. Prin urmare se impune prudență atunci când se asociază ambele medicamente (vezi pct 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea dinutuximab la femeile gravide.

Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă, care nu folosesc măsuri contraceptive. Se recomandă ca femeile aflate la vârstă fertilă să utilizeze măsuri contraceptive timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu Unituxin.

Alăptarea

Este cunoscut faptul că IgG umană se secretă în laptele uman. Există informații insuficiente privind excreția dinutuximab în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Unituxin. Intervalul de timp recomandat între întreruperea tratamentului și alăptare este de 6 luni.

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele dinutuximabului asupra fertilității la om. Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la animale; cu toate acestea, la șobolani masculi și femele nu s-au observat reacții adverse asupra organelor de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Unituxin are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate în cadrul a patru studii clinice (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A și DIV-NB-201) privind administrarea dinutuximab la pacienții (N=984) cu neuroblastom cu risc crescut sunt rezumate în Tabelul 5. Reacțiile adverse sunt definite ca fiind acele evenimente adverse apărute cu o frecvență mai mare în grupul tratat cu dinutuximab, GM-CSF, IL-2 și isotretinoin, comparativ cu grupul de control tratat cu isotretinoin în cadrul studiului pivot, controlat, randomizat ANBL0032 și prezintă o relație plauzibilă cu tratamentul cu dinutuximab. Termenii raportați inițial au fost codificați în funcție de termenul preferat (utilizând Dicționarul medical pentru activități de reglementare (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA])).

Tabelul 5 rezumă reacțiile adverse la medicament, raportate atunci când dinutuximab a fost administrat în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin. Deoarece acest medicament este administrat în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin, este dificil de stabilit relația cauzală a fiecărei reacții adverse cu un anumit medicament.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (la peste 30 % dintre pacienți) în cadrul studiilor privind neuroblastomul au fost: hipotensiune arterială (67 %), durere (66 %), hipersensibilitate (56 %), pirexie (53 %), urticarie (49 %), sindrom de scurgere capilară (45 %), anemie (45 %), hipokaliemie (41 %), scăderea numărului de trombocite (40 %), hiponatremie (37 %), creșterea concentrației plasmatice de alanin aminotransferază (35 %), scăderea numărului de limfocite (34%) și scăderea numărului de neutrofile (31%). De asemenea au fost raportate alte reacții adverse caracteristice unui răspuns alergic – inclusiv reacție anafilactică (18 %) și bronhospasm (4 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate pentru subiecții cărora li s-a administrat dinutuximab în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin sunt rezumate în Tabelul 5. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacțiile adverse apărute în cadrul studiilor efectuate cu dinutuximab în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin la pacienți cu neuroblastom cu risc crescut.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Infecții legate de dispozitive, creșterea sensibilității la infecții, bacteriemie, enterocolită	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie	Neutropenie febrilă	Sindrom hemolitic uremic atipic
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică, hipersensibilitate	Sindrom de eliberare a citochinelor	Boala serului
Tulburări endocrine			Hipertiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipofosfatemie, hipoalbuminemie, hiperglicemie, scăderea apetitului alimentar	Hipomagneziemie, acidoză, hipoglicemie	
Tulburări ale sistemului nervos		Nevralgie, neuropatie periferică, cefalee	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, fotofobie, midriază	Inegalitate pupilară
Tulburări cardiace	Tahicardie (sinusală, atrială, ventriculară)		Fibrilație atrială, aritmie ventriculară
Tulburări vasculare	Sindrom de scurgere capilară, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Hipoxie, tuse, dispnee	Bronhospasm, edem pulmonar	Stridor, edem laringian
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, greață	Constipație, hemoragie gastro-intestinală inferioară	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, prurit	Erupție cutanată maculo-papulară	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară, proteinurie, hematurie	Insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, durere ¹ , edem facial	Edem periferic, frisoane, oboseală, iritabilitate, reacție la locul de injectare	
Investigații diagnostice	Scădere a numărului de trombocite, scădere a numărului de limfocite, scădere a numărului de leucocite, scădere a numărului de neutrofile, creștere a concentrației plasmatiche de aspartat aminotransferază, creștere a concentrației plasmatiche de alanin aminotransferază	Creștere a concentrației plasmatiche de gama-glutamilttransferază, creștere a creatininemiei, creștere ponderală	Hemocultură pozitivă

¹ Include termenii preferați: durere abdominală, durere la nivelul părții superioare a abdomenului, artralgie, durere lombară, durere vezicală, durere osoasă, durere toracică, durere facială, durere gingivală, durere toracică musculo-scheletică, mialgie, durere de ceafă, nevralgie, durere buco-faringiană, durere, durere la nivelul extremităților și proctalgie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

A se consulta pct. 4.2 pentru recomandări privind scăderea treptată a dozelor sau întreruperea administrării medicamentului. A se consulta pct. 4.4 pentru acțiunile care trebuie întreprinse pentru reacții adverse specifice.

Reacții alergice

Reacțiile grave legate de perfuzie, care au necesitat intervenție urgentă, inclusiv tratament de suport al tensiunii arteriale, tratament bronhodilatator, corticosteroizi, scăderea ritmului de perfuzie, întreruperea administrării perfuziei sau oprirea permanentă a administrării Unituxin, au inclus edem facial și al căilor respiratorii superioare, dispnee, bronhospasm, stridor, urticarie și hipotensiune arterială. Reacțiile legate de perfuzie au apărut în general în timpul tratamentului sau în decurs de 24 ore de la terminarea perfuziei cu Unituxin. Reacțiile anafilactice/alergice grave au fost raportate la 14% dintre pacienți. Din cauza suprapunerii semnelor și simptomelor, în unele cazuri nu a fost posibilă efectuarea unei distincții între reacțiile datorate perfuziei și reacțiile de hipersensibilitate/alergice.

Sindrom de scurgere capilară

Sindromul de scurgere capilară a fost o reacție adversă foarte frecventă (45 % dintre pacienți) care a apărut mai frecvent atunci când Unituxin a fost administrat concomitent cu IL-2; acesta a fost sever (\geq gradul 3) la 14% dintre pacienți.

Durere

În mod obișnuit, durerea a apărut în timpul perfuziei cu Unituxin și a fost cel mai frecvent raportată sub

formă de durere abdominală, durere generalizată, durere la nivelul extremităților, durere lombară, nevralgie, durere toracică musculo-scheletică și artralgie; 41 % dintre pacienți au prezentat durere severă. Administrarea de analgezice, inclusiv opioide pe cale intravenoasă, trebuie efectuată înainte fiecărei doze de Unituxin și continuată timp de până la două ore după terminarea administrării Unituxin. Pentru durerea severă, ritmul de perfuzie cu Unituxin trebuie scăzut la 0,875 mg/m² și oră. Neuropatia senzorială periferică a fost raportată la 3 % dintre pacienți, iar neuropatia motorie periferică la 2 % dintre pacienți; mai puțin de 1 % dintre pacienți au prezentat neuropatie periferică gravă.

Anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator

Anomaliile electrolitice, care au apărut la cel puțin 25 % dintre pacienții cărora li s-a administrat Unituxin, au inclus hiponatremie și hipokaliemie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj cu dinutuximab. În cadrul studiilor clinice, administrarea programată a dozelor de dinutuximab de până la 120 mg/m² (60 mg/m² și zi) a determinat un profil al reacțiilor adverse similar celui descris la pct. 4.8. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați strict în vederea identificării semnelor și simptomelor de reacții adverse și trebuie administrat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali; codul ATC: L01XC16

Mecanism de acțiune

Dinutuximab este un anticorp monoclonal himeric compus din secvențe variabile de lanțuri murine grele și ușoare și secvențe umane constante de lanțuri grele IgG1 și lanțuri ușoare kappa. Dinutuximab reacționează în mod specific cu ganglioizidul GD2, care este foarte bine exprimat pe suprafața celulelor de neuroblastom și este minim exprimat pe suprafața neuronilor normali, fibrelor nervoase implicate în durerea periferică și melanocitelor cutanate la om.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că dinutuximab se leagă de liniile celulare de neuroblastom despre care se cunoaște faptul că exprimă GD2 *in vitro*. În plus, s-a demonstrat că *in vitro* induce atât citotoxicitate mediată celular, dependentă de anticorpi (CCDA), cât și citotoxicitate dependentă de complement. În mod specific, în prezența unor celule efectoare umane, inclusiv celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) și granulocitele provenite de la donori umani sănătoși, s-a descoperit faptul că dinutuximab mediază în mod dependent de doză liza mai multor linii celulare de neuroblastom. S-a demonstrat că granulocitele sunt mai eficiente, comparativ cu CMSP, în medierea citotoxicității dependente de dinutuximab a celulelor de neuroblastom, o liză celulară crescută fiind observată prin adăugarea GM-CSF. În plus, studiile *in vivo* demonstrează faptul că dinutuximab în monoterapie sau în asociere cu IL-2 poate inhiba parțial creșterea tumorală la șoarece. Creșterea CCDA în prezența GM-CSF și IL-2 explică motivul asocierii acestor citochine cu dinutuximab în cadrul studiilor clinice.

Studiile non-clinice demonstrează că neurotoxicitatea indusă de dinutuximab este posibilă din cauza inducerii unei alodinii mecanice care poate fi mediată prin reactivitatea dinutuximabului cu antigenul GD2 localizat pe suprafața fibrelor nervoase periferice și/sau mielinei.

Eficacitate și siguranță clinică

ANBL0032 a fost un studiu randomizat, controlat, care a evaluat efectele dinutuximabului administrat în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin comparativ cu isotretinoin în monoterapie la subiecți cu neuroblastom cu risc crescut. Diagnosticul de neuroblastom cu risc crescut a fost bazat pe vârsta pacientului (peste 12 luni) și stadiul tumorii în momentul diagnosticului și/sau prezența altor factori de risc biologic, cum este amplificarea MYCN.

Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 11 luni și 15 ani și obținuseră anterior un răspuns cel puțin parțial la chimioterapia de inducție, urmată de TCSA și radioterapie. În urma TCSA, 226 subiecți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1, fie în grupul cu tratament standard (șase cicluri de tratament cu isotretinoin), fie în grupul de imunoterapie cu dinutuximab (cinci cicluri de tratament cu dinutuximab în asociere cu GM-CSF și IL-2, alternativ; asociat cu isotretinoin administrat concomitent pe parcursul a șase cicluri de tratament). Dinutuximab a fost administrat în doză echivalentă cu 17,5 mg/m² și zi timp de patru zile consecutive (Zilele 4–7) în cadrul ciclurilor de tratament 1–5. GM-CSF a fost administrat în doză de 250 μg/m² și zi în timpul ciclurilor de tratament 1, 3 și 5 și a fost dozat zilnic timp de 14 zile. IL-2 a fost administrat concomitent cu dinutuximab sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, timp de patru zile în săptămâna 1 din ciclurile de tratament 2 și 4, în doză de 3,0 MUI/m² și zi, și în săptămâna 2 din ciclurile de tratament 2 și 4, în doză de 4,5 MUI/m² și zi. Pe parcursul ultimelor două săptămâni ale fiecăruia dintre cele șase cicluri de tratament, subiecților din ambele grupuri – de control și de imunoterapie cu dinutuximab – li s-a administrat de asemenea isotretinoin pe cale orală în doză de 160 mg/m² și zi (sub formă de 80 mg/m² de două ori pe zi).

Criteriul principal de eficacitate a fost supraviețuirea în absența evenimentelor (SAE), conform evaluării investigatorului, definită ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a unei recăderi, a progresiei bolii, a unei afecțiuni maligne secundare sau până la deces. Analiza primară privind intenția de tratament (IdT) a evidențiat o îmbunătățire a SAE asociată cu imunoterapia cu dinutuximab și isotretinoin, comparativ cu monoterapia cu isotretinoin. Estimările SAE la 2 ani au fost de 66 % dintre subiecții cărora li s-au administrat dinutuximab și isotretinoin, comparativ cu 48 % dintre subiecții cărora li s-a administrat monoterapie cu isotretinoin (testul log-rank $p = 0,033$), cu toate că diferența nu a prezentat semnificație statistică oficială, conform planului prespecificat pentru analizele intermediare. În plus, supraviețuirea generală (SG) a fost evaluată pe o perioadă de urmărire de 3 ani după analiza SAE, ca un criteriu final secundar, și s-a observat o îmbunătățire semnificativă printre subiecții cu IdT repartizați randomizat pentru a li se administra imunoterapie cu dinutuximab și isotretinoin, comparativ cu monoterapia cu isotretinoin. Estimările SG la 3 ani au fost de 80 % comparativ cu 67 % dintre subiecții cărora li s-au administrat imunoterapie cu dinutuximab și isotretinoin și, respectiv, monoterapie cu isotretinoin (testul log-rank $p = 0,0165$). Supraviețuirea generală pe termen lung a fost evaluată pe o perioadă de urmărire de 5 ani după analiza SAE și a continuat să demonstreze un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții cărora li s-au administrat imunoterapie cu dinutuximab, comparativ cu cei cărora li s-a administrat monoterapie cu isotretinoin. Estimările SG la 5 ani au fost de 74 % pentru imunoterapia cu dinutuximab, comparativ cu 57 % pentru monoterapia cu isotretinoin (testul log-rank $p = 0,030$).

Analizele de subgrup pe baza răspunsului SAE și SG au indicat faptul că pacienții cu boală reziduală minimă, hiperplodie ADN și cei cărora li s-a efectuat o purjare a măduvei osoase pot să nu prezinte beneficii în urma imunoterapiei cu dinutuximab.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un risc potențial de imunogenitate. Datele provenite de la 409 subiecți care au participat la mai multe studii privind neuroblastomul și pentru care erau disponibile probe pentru determinarea anticorpilor umani anti-himerici (AUAH) au demonstrat că 71 (17 %) dintre aceștia au dezvoltat anticorpi de legare iar 15 (4 %) au dezvoltat un răspuns de tip anticorpi neutralizanți. Concentrațiile plasmatice de dinutuximab, în special concentrațiile minime, au avut tendința de a fi mai

scăzute la pacienții cu AUAH. Nu a existat o corelație evidentă între dezvoltarea acestor anticorpi și reacțiile alergice.

Incidența formării anticorpilor este foarte dependentă de sensibilitatea și specificitatea testului și, din aceste motive, comparația dintre incidența apariției anticorpilor la dinutuximab și incidența apariției anticorpilor la alte medicamente poate reprezenta o sursă de eroare.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Unituxin la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în neuroblastom (vezi pct. 4.2

Medicamentul nu mai este autorizat

pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Farmacocinetica dinutuximabului a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic cu Unituxin în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin. În cadrul acestui studiu, la 27 copii cu neuroblastom cu risc crescut (cu vârsta de $3,9 \pm 1,9$ ani) s-au administrat până la 5 cicluri de tratament cu Unituxin în doză de $17,5 \text{ mg/m}^2$ și zi sub formă de perfuzie intravenoasă, în decurs de 10- 20 ore, timp de 4 zile consecutive, la interval de 28 zile. Concentrația plasmatică maximă medie (\pm deviația standard) observată după a patra perfuzie a fost de $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, media geometrică a volumului de distribuție mediu la starea de echilibru a fost estimată la 5,2 l.

Metabolizare

Dinutuximab este o proteină pentru care calea metabolică anticipată constă în degradarea în mici peptide și aminoacizi individuali, sub acțiunea enzimelor proteolitice ubicuitare. Nu s-au efectuat studii de biotransformare clasice.

Eliminare

Media geometrică a clearance-ului a fost estimată la 0,025 l/oră și a crescut pe măsura creșterii dimensiunii corporale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost estimat la 10(+ 6) zile.

O analiză farmacocinetică populațională efectuată pe baza tuturor datelor clinice disponibile indică faptul că disponibilitatea dinutuximabului nu este modificată de vârstă, rasă, sex, medicamente administrate concomitent (IL-2, GM-CSF) și prezența sindromului de scurgere capilară, a insuficienței renale sau hepatice. Cu toate acestea, prezența HACA pare să crească clearance-ul dinutuximabului cu aproximativ 60 %.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Dinutuximabul (sau anticorpul monoclonal murin 14.18) a fost administrat la șoarece, iepure, șobolan și câine, în cadrul unor scheme terapeutice cu doze unice sau repetate, care au depășit dozele utilizate clinic. Aspectele relevante au inclus reacțiile adverse hepatice legate de tratament la șobolan (caracterizate prin congestie centrolobulară, diviziune celulară anormală, necroză hepatocelulară și fibroză a venei pericentrale/interlobulară), care pot fi corelate cu tulburări circulatorii și modificări indicative de hematopoieză crescută (raport reticulocitar crescut și/sau număr crescut de trombocite, celularitate crescută a celulelor hematopoietice în măduva osoasă prelevată de la nivelul sternului/femurului și/sau hematopoieză extramedulară la nivelul ficatului și splinei). S-a observat că aceste modificări sunt de intensitate foarte ușoară până la ușoară și s-au rezolvat sau au avut tendință de rezolvare după oprirea administrării dozelor. Nu s-au observat semne clinice de toxicitate la nivelul SNC.

Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

Dinutuximab a fost administrat la maimuțe Cynomolgus, provocând efecte asupra sistemului cardiovascular, care au constat în creșteri moderate ale tensiunii arteriale (unul din trei animale) și ale frecvenței cardiace (două din trei animale). Nu s-au observat efecte directe asupra parametrilor electrocardiografe și asupra sistemului respirator.

Alte informații

Nu au fost efectuate studii non-clinice pentru a evalua posibilitatea ca dinutuximab să provoace carcinogenitate, genotoxicitate sau efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere. La șobolanii de ambele sexe, administrarea dinutuximabului nu a cauzat reacții adverse asupra organelor de reproducere, la expuneri de cel puțin 60 ori mai mari decât cele observate în condiții clinice.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale efectuate până în prezent. Aceste studii confirmă schema de dozare actuală a dinutuximabului, de 17,5 mg/m² și zi, administrat timp de patru zile consecutive pe parcursul a cinci cicluri de tratament lunare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Polisorbat 20 (E 432)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

18 luni

Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperatura camerei (sub 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscurile de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I prevăzut cu dop din cauciuc bromobutlic și sigiliu detașabil din aluminiu, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Volumul exact de Unituxin concentrat pentru soluție perfuzabilă necesar pentru doza pacientului (vezi pct. 4.2) trebuie injectat în punga de 100 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă.

Volumul necesar de dinutuximab trebuie extras și injectat în punga de 100 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție injectabilă. Soluția trebuie amestecată prin răsturnare ușoară.

Diluția trebuie efectuată în condiții aseptice. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Pentru perioada de valabilitate după diluție, vezi pct. 6.3. Soluția perfuzabilă diluată trebuie utilizată în decurs de 24 ore de la preparare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1022/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de șase luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Descriere	Data de finalizare
<p>Studiu neintervențional privind siguranța în perioada post-autorizare (PASS): În scopul evaluării rezultatelor privind siguranța pe termen lung în cazul administrării dinutuximab la pacienți cu neuroblastom cu risc crescut (inclusiv date privind sistemul nervos central și periferic, prevalența disfuncției organice, reacțiile adverse pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării endocrine, pierderea auzului, efecte toxice cardiace și date privind supraviețuirea), solicitantul trebuie să efectueze studiul și să depună rezultate într-un registru privind siguranța.</p> <p>Protocolul studiului clinic trebuie depus în decurs de trei luni de la decizia CE.</p> <p>Raportul privind studiul clinic trebuie depus până la data de</p>	<p>06/2029</p>
<p>PASS: Pentru o caracterizare mai bună a siguranței și imunogenității Unituxin și a impactului acestora asupra expunerii la medicament, solicitantul trebuie să efectueze un studiu privind siguranța și să depună rezultatele acestuia.</p> <p>Raportul privind studiul clinic trebuie depus până la data de</p>	<p>12/2018</p>

Medicamentul nu mai este autorizat

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Unituxin 3,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
dinutuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml concentrat conține dinutuximab 3,5 mg.
Fiecare flacon conține dinutuximab 17,5 mg în 5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină
Polisorbat 20
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
17,5 mg/5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1022/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

Medicamentul nu mai este autorizat

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Unituxin 3,5 mg/ml concentrat steril
dinutuximab
Pentru administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

17,5 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Unituxin 3,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă dinutuximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

În mod ocazional, este posibil ca prospectul să fie citit de către o persoană tânără căreia i se administrează medicamentul, dar de obicei acesta este citit de către un părinte/îngrijitor. Cu toate acestea, întregul prospect se va referi la „dumneavoastră“.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Unituxin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Unituxin
3. Cum se administrează Unituxin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Unituxin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Unituxin și pentru ce se utilizează

Ce este Unituxin

Unituxin este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă dinutuximab. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite „anticorpi monoclonali“. Aceștia acționează similar anticorpilor produși în mod natural de către organism. Aceștia ajută sistemul imunitar să acționeze țintit asupra anumitor celule, cum sunt celulele canceroase, „atașându-se“ de acestea.

Pentru ce se utilizează Unituxin

Unituxin este utilizat pentru tratamentul „neuroblastomului cu risc crescut“ la sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 17 ani.

Neuroblastomul este un tip de cancer care se dezvoltă din celulele nervoase anormale în organism. Unele neuroblastoame sunt clasificate ca având „risc crescut“ în cazul în care cancerul s-a răspândit în diferite părți ale organismului și conține anumite tipuri de celule. Neuroblastoamele cu risc crescut au o posibilitate mai mare de reparație după tratament.

Pentru a scădea riscul de reparație a cancerului, Unituxin este administrat în ultima fază de tratament, pentru a elimina cantitățile mici de cancer care pot fi încă prezente după ce boala a răspuns la chimioterapie, intervenție chirurgicală și transplant de celule sangvine autologe (auto-donate).

Cum acționează Unituxin

Unituxin recunoaște și se atașează pe o țintă de pe suprafața celulară numită „GD2“. GD2 se găsește pe

suprafața celulelor de neuroblastom. Atunci când Unituxin se atașează pe celulele canceroase cu GD2, sistemul imunitar al pacientului începe să atace și să distrugă aceste celule.

S-a demonstrat că Unituxin întârzie evoluția bolii sau recăderea și crește supraviețuirea.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Unituxin

Nu luați Unituxin:

- dacă sunteți alergic la dinutuximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze dinutuximab.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Unituxin dacă:

- ați avut vreodată crize epileptice (convulsii)
- aveți probleme cu ficatul
- aveți un număr scăzut de globule albe sau plachete în sângele dumneavoastră – evidențiat prin analize de laborator
- aveți probleme de respirație, cum este scurtarea respirației atunci când sunteți în repaus
- aveți probleme cu rinichii
- aveți orice infecții.

Dacă oricare dintre situațiile descrise mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Unituxin.

Atunci când vi se administrează pentru prima dată Unituxin și în timpul tratamentului este posibil să observați următoarele:

- **Reacții alergice, care pot fi severe (reacții anafilactice), sau alte reacții la perfuzie** – Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice tip de reacție în timpul perfuziei sau după perfuzie. Acestea sunt foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane). Semnele de reacție alergică includ erupții trecătoare pe piele, urticarie, umflături la nivelul feței sau gâtului, amețeli, bătăi rapide ale inimii sau palpitații, scurtarea respirației și respirație dificilă, febră, senzație de greață, dureri la nivelul articulațiilor. În timp ce vi se administrează medicamentul veți fi monitorizat atent în vederea detectării acestor semne. Vi se va administra un medicament antihistaminic care previne apariția reacțiilor alergice.
- **Sindrom de scurgere capilară** din cauza scurgerii componentelor sângelui prin pereții vaselor mici de sânge- acesta poate provoca umflarea rapidă a brațelor, picioarelor și altor părți ale corpului, scăderea rapidă a tensiunii arteriale, amețeli și respirație dificilă.
- **Durere** – spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice tip de durere. Aceasta este foarte frecventă în timpul tratamentului (afectează mai mult de 1 din 10 persoane). Vi se vor administra medicamente care calmează durerea (cum sunt paracetamol, ibuprofen, morfină) pentru a preveni și reduce durerea. Vezi pct. 4 pentru mai multe informații privind reacțiile adverse referitoare la durere.
- **Tensiune arterială scăzută** – aceasta poate provoca amețeli sau leșin.
- **Probleme cu ochii** – spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați orice probleme cu ochii sau modificări de vedere.
- **Infecții ale sângelui**– spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați febră,

frisoane, sau dacă aveți senzație de leșin sau amețeli.

- **Probleme cu nervii** – puteți observa senzație de amorțeală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul mâinilor, labei piciorului, picioarelor, sau brațelor, sensibilitate redusă sau slăbiciune în timpul efectuării unor mișcări (neuropatie periferică).

Vezi pct. 4 pentru lista completă a reacțiilor adverse cunoscute.

Analize și verificări

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge și este posibil să vă efectueze teste oculare în timp ce vi se administrează acest medicament.

Unituxin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante medicinale.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vi s-au administrat recent:

- medicamente numite „corticosteroizi” – acestea pot afecta activitatea sistemului dumneavoastră imunitar, care are un rol important pentru acțiunea Unituxin.
- „imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă” – nu trebuie să vi se administreze acest tip de medicament timp de două săptămâni înaintea tratamentului cu Unituxin și timp de cel puțin o săptămână după terminarea tratamentului.

Dacă oricare dintre situațiile descrise mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Unituxin.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.
- Dacă există posibilitatea să rămâneți gravidă și nu utilizați o metodă contraceptivă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament.
- Vi se recomandă să utilizați măsuri contraceptive timp de 6 luni după întreruperea administrării acestui medicament.

Alăptarea

- Dacă alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze acest medicament.
- Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament. Acest lucru este consecința faptului că nu se cunoaște dacă medicamentul poate trece în laptele uman. Intervalul de timp recomandat între întreruperea tratamentului și alăptare este de 6 luni.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unituxin prezintă numeroase reacții adverse și prin urmare va afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Unituxin conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză. Acest lucru înseamnă că este practic „fără sodiu”.

3. Cum se administrează Unituxin

Unituxin vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală în timp ce sunteți în spital. Se administrează sub formă de picătură în venă (perfuzie intravenoasă).

Unituxin se administrează împreună cu alte trei medicamente:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Aceste medicamente vă vor fi administrate pe parcursul a șase cicluri de tratament. Fiecare ciclu de tratament durează o lună. Nu vi se vor administra toate medicamentele în fiecare ciclu de tratament.

Ce cantitate vi se administrează

Unituxin vă va fi administrat în cinci dintre cele șase cicluri de tratament. Doza recomandată este de 17,5 mg/m². Medicul vă va stabili doza în funcție de suprafața dumneavoastră corporală.

În timpul ciclurilor de tratament (lunilor) 1, 3 și 5

- Unituxin se administrează sub formă de picătură în venă –aproximativ 10 ore zilnic, timp de patru zile.
- GM-CSF se administrează fie sub formă de injecție subcutanată (sub piele), fie sub formă de picătură în venă, zilnic, timp de 14 zile.
- Vi se va administra isotretinoin pe cale orală, în ultimele 14 zile ale fiecărui ciclu de tratament.

În timpul ciclurilor de tratament (lunilor) 2 și 4

- Unituxin se administrează sub formă de picătură în venă –aproximativ 10 ore zilnic, timp de patru zile.
- IL-2 se administrează sub formă de picătură în venă timp de 4 zile consecutiv (perfuzie continuă) – primele patru zile ale primei săptămâni și primele patru zile ale celei de-a doua săptămâni din fiecare ciclu de tratament.
- Vi se va administra isotretinoin pe cale orală, în ultimele 14 zile ale fiecărui ciclu de tratament.

În timpul ciclului de tratament (lunii) 6

- Vi se va administra numai isotretinoin pe cale orală.

Medicul dumneavoastră sau asistentă medicală vă vor controla în timpul și după administrarea perfuziei. Pentru a reduce riscul de reacții adverse, medicul dumneavoastră poate prelungi timpul necesar pentru efectuarea perfuziei cu Unituxin până la 20 ore. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament, care se administrează împreună cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin, poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare din următoarele:

- Orice tip de reacție alergică sau altă reacție la locul de injectare – simptomele pot include o erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflăturile nivelului feței sau gâtului, amețeli, bătăi rapide ale inimii sau palpitații, scurtarea respirației și respirație dificilă, febră, senzație de greață, dureri la nivelul articulațiilor.
- Umflarea rapidă a brațelor, picioarelor sau altor părți ale corpului dumneavoastră, scăderea rapidă a tensiunii arteriale, amețeli și respirație dificilă (sindrom de scurgere capilară)

- Orice tip de durere: la nivelul stomacului, gâtului, pieptului, feței, mâinilor, labeipiciorului, picioarelor sau brațelor (cum sunt amorțeală, senzație de furnicături sau arsură), spatelui, gâtului, articulațiilor, oaselor, mușchilor, gurii, ochilor și organelor genitale.

Acestea sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Dacă observați oricare dintre aceste reacții, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Alte reacții adverse pe care le puteți prezenta atunci când vi se administrează acest medicament includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- tuse
- mâncărime
- pierderea poftei de mâncare
- diaree, stare de rău
- tensiune arterială scăzută, care poate provoca senzație de amețală sau de leșin, sau tensiune arterială mare
- rezultate anormale ale analizelor de sânge, cum sunt scăderea numărului de plachete sanguine, globule roșii sau globule albe în sânge, concentrații scăzute de albumină în sânge (acest fapt poate provoca umflături și vă poate face să vă simțiți slăbit și obosit), funcție anormală a ficatului, concentrații scăzute de potasiu, sodiu, calciu, fosfați sau concentrație crescută de glucoză

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- scădere în greutate, creștere în greutate
- frisoane
- durere de cap
- senzație de oboseală, iritabilitate
- constipație, prezența de sânge în scaun
- leziuni ale nervilor din organism, care pot afecta mișcarea
- vedere încețoșată, sensibilitate la lumină, mărirea („dilatarea“) pupilelor ochilor
- incapacitatea de a urina, prezența de sânge sau proteine în urină
- risc mai mare de infecții, în special infecții provocate de instrumentele utilizate pentru administrarea medicamentului, infecții ale sângelui și intestinului
- probleme ale pielii la nivelul locului de injectare, erupție trecătoare de culoare roșie pe piele, însoțită de mici umflături
- rezultate anormale ale analizelor de sânge, cum sunt concentrații scăzute de magneziu, glucoză, concentrații crescute ale acizilor sau creatininei.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane):

- pupile inegale
- prezența de lichid la nivelul sau în jurul plămânilor
- insuficiență renală
- tiroidă hiperactivă
- boala serului – o afecțiune similară unei alergii
- ritm anormal al inimii
- umflarea părții posterioare a creierului (sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară) – simptomele pot include tensiune arterială mare, durere de cap, convulsii, modificări de vedere sau de comportament, senzație de somnolență sau oboseală
- sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) – o boală care afectează sistemul sanguin și rinichii – simptomele pot include simptome asemănătoare gripei care nu dispar, confuzie, letargie, pierderea poftei de mâncare sau urină de culoare închisă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea

includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Unituxin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată la temperatura camerei (sub 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule sau modificări de culoare înaintea administrării.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul sau asistenta medicală vor elimina medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Unituxin

- Substanța activă este dinutuximab. Fiecare flacon conține dinutuximab 17,5 mg în 5 ml. Fiecare ml de concentrat conține dinutuximab 3,5 mg.
- Celelalte componente sunt: histidină, polisorbit 20 (E 432), clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind sodiul.

Cum arată Unituxin și conținutul ambalajului

Unituxin este o soluție perfuzabilă limpede, incoloră, furnizată într-un flacon din sticlă transparentă. O cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA). Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Doze și mod de administrare

Administrarea Unituxin este limitată numai în spital și trebuie efectuată sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea tratamentelor oncologice. Medicamentul trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății, specializat în abordarea terapeutică a reacțiilor alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care serviciile complete de resuscitare sunt imediat disponibile.

Doze

Unituxin trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a cinci cicluri de tratament, în doză zilnică de 17,5 mg/m². Se administrează în zilele 4–7 în timpul ciclurilor de tratament 1, 3 și 5 (fiecare ciclu de tratament având o durată de aproximativ 24 zile) și în zilele 8–11 în timpul ciclurilor de tratament 2 și 4 (fiecare ciclu de tratament având o durată de aproximativ 28 zile).

Schema terapeutică constă în administrarea de dinutuximab, GM-CSF, IL-2, și isotretinoin, pe parcursul a șase cicluri de tratament consecutive. Schema completă de dozaj este prezentată în Tabelul 1 și Tabelul 2.

Tabelul 1: Schema de dozaj din ciclurile de tratament 1, 3 și 5 pentru Unituxin, GM-CSF și isotretinoin

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

¹ Factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite și macrofage (GM-CSF): 250 μg/m² și zi, administrat fie prin injecție subcutanată (recomandată cu fermitate), fie prin perfuzie intravenoasă în decurs de 2 ore.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m² și zi, administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de 10–20 ore.

³ Isotretinoin: pentru o greutate corporală peste 12 kg: 80 mg/m² administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 160 mg/m² și zi; pentru o greutate corporală de cel mult 12 kg: 2,67 mg/kg administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 5,33 mg/kg și zi (doză aproximativă aproape de 10 mg).

Tabelul 2: Schema de dozaj din ciclurile de tratament 2 și 4 pentru Unituxin și IL-2; Schema de dozaj din ciclurile de tratament 2, 4 și 6 pentru isotretinoin

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

¹ Interleukina-2 (IL-2): 3 MUI/m² și zi administrat în perfuzie intravenoasă continuă în decurs de 96 ore în zilele 1-4 și 4,5 MUI/m² și zi, în zilele 8-11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m² și zi, administrat în perfuzie intravenoasă în decurs de 10–20 ore.

³ Isotretinoin: pentru o greutate corporală peste 12 kg: 80 mg/m² administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 160 mg/m² și zi; pentru o greutate corporală de cel mult 12 kg: 2,67 mg/kg administrat oral de două ori pe zi, pentru o doză totală de 5,33 mg/kg și zi (doză aproximativă aproape de 10 mg).

Înainte de a începe fiecare ciclu de tratament, se va consulta tabelul 3 pentru lista criteriilor care trebuie evaluate.

Tabelul 3: Criteriile clinice care trebuie evaluate înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament cu Unituxin.

Toxicitatea asupra sistemului nervos central (SNC)

<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până când toxicitatea asupra SNC a atins gradul 1 sau s-a rezolvat și/sau tulburarea convulsivă este bine controlată
Disfuncție hepatică
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea primului ciclu de tratament până când concentrația de alanin aminotransferază (ALT) depășește de mai puțin de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). Se amână începerea ciclurilor de tratament 2-6 până când concentrația ALT depășește de mai puțin de 10 ori LSVN.
Trombocitopenie
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea tratamentului până când numărul de trombocite este de cel puțin 20000/μl. Dacă pacientul prezintă metastaze ale SNC, se amână începerea tratamentului și se administrează transfuzie cu trombocite pentru menținerea numărului acestora de cel puțin 50000/μl.
Disfuncție respiratorie
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până la rezolvarea dispneei de repaus și/sau până când saturația periferică în oxigen este de cel puțin 94 % în aerul atmosferic.
Disfuncție renală
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până când clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) este de cel puțin 70 ml/min și 1,73 m².
Infecție sistemică sau sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până la rezolvarea infecției sistemice sau sepsisului.
Leucopenie
<ul style="list-style-type: none"> Se amână începerea ciclului de tratament până când numărul absolut de fagocite (NAF) este de cel puțin 1000/μl.

În plus față de criteriile de mai sus, evaluarea funcțiilor cardiovasculare ale pacientului trebuie bazată pe opinia medicului.

Modificarea dozei

Tabelul 4 oferă recomandări privind modificarea dozei pentru dinutuximab, GM-CSF și IL-2. Dacă pacienții întrunesc criteriile privind întreruperea administrării acestor medicamente, tratamentul poate continua cu isotretinoin, conform indicațiilor clinice.

Tabelul 4: Recomandare privind modificarea dozei pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse rezultate în urma tratamentului, în timpul administrării dinutuximab în asociere cu GM-CSF, IL-2 și isotretinoin.

Reacții alergice	
<i>Gradul 1 sau 2</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> Se scade ritmul perfuziei la 0,875 mg/m² și oră. Se aplică măsuri de susținere.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> Se revine la ritmul de perfuzie inițial. Dacă nu este tolerat, se scade ritmul perfuziei la 0,875 mg/m² și oră.
<i>Gradul 3 sau 4</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe imediat administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2 pe cale intravenoasă. Se aplică măsuri de susținere
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> Dacă semnele și simptomele se rezolvă rapid prin aplicarea măsurilor de mai sus, perfuzia cu dinutuximab poate fi reluată la un ritm de 0,875 mg/m² și oră. Nu se reia administrarea GM-CSF sau IL-2 până în ziua următoare. Pentru ciclurile de tratament cu GM-CSF, se administrează GM-CSF la 50 % din doză, începând cu ziua următoare, iar dacă este tolerat, GM-CSF poate fi administrat în doză completă după terminarea administrării dozelor de dinutuximab pentru ciclul de tratament respectiv. Pentru ciclurile de tratament cu IL-2, se administrează IL-2 la 50 % din doză începând cu ziua următoare și se continuă pentru restul ciclului de tratament.

	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă simptomele reapar după adăugarea GM-CSF sau IL-2, se întrerupe administrarea de GM-CSF sau IL-2 și de dinutuximab. • Dacă simptomele se rezolvă în ziua următoare, se reia administrarea dinutuximab la doza tolerată, fără GM-CSF sau IL-2.
Reapariție	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2 pentru ziua respectivă. • Dacă simptomele se rezolvă în ziua respectivă, se reia tratamentul în ziua următoare cu premedicație în unitatea de terapie intensivă.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Se menține ritmul de perfuzie cu dinutuximab tolerat, pentru toate ciclurile de tratament succesive cu GM-CSF sau IL-2.
Anafilaxie	
<i>Gradul 3 sau 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
Sindrom de scurgere capilară	
<i>Gradul 3 (sever)</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau de IL-2 pe cale intravenoasă. • Se aplică măsuri de susținere.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se reia perfuzia de dinutuximab cu un ritm de 0,875 mg/m² și oră. • Se reia administrarea GM-CSF sau IL-2 în ziua următoare cu 50 % din doză, până la ultima doză de dinutuximab pentru ciclul respectiv.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă pacientul a tolerat 50 % din doză de GM-CSF sau IL-2, se începe cu această doză și cu un ritm de perfuzie cu dinutuximab de 0,875 mg/m² și oră. Dacă aceasta este tolerată, în ziua următoare se crește doza de GM-CSF sau IL-2 până la doza totală. • Dacă GM-CSF nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclurilor de tratament cu GM-CSF. • Dacă IL-2 nu este tolerat la 50 % din doză, se înlocuiește cu GM-CSF pentru restul ciclurilor de tratament cu IL-2.
<i>Gradul 4 (cu risc vital)</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2 pentru ciclul de tratament respectiv. • Se aplică măsuri de susținere.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă sindromul de scurgere capilară a apărut în timpul ciclului de tratament cu IL-2, se înlocuiește cu GM-CSF pentru restul ciclurilor de tratament cu IL-2. • Dacă sindromul de scurgere capilară a apărut în timpul ciclului de tratament cu GM-CSF, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclurilor de tratament cu GM-CSF.
Hiponatremie	
<i>De gradul 4(cu risc vital) - < 120 mmol/l în pofida tratamentului lichidian adecvat</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
Hipotensiune arterială	
<i>Tensiune arterială (TA) simptomatică și/sau sistolică sub 70 mmHg sau o scădere de peste 15% față de valoarea inițială</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau de IL-2 pe cale intravenoasă. • Se aplică măsuri de susținere.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se reia perfuzia de dinutuximab cu un ritm de 0,875 mg/m² și oră. • Dacă tensiunea arterială (TA) rămâne stabilă timp de cel puțin 2 ore, se reia administrarea GM-CSF sau IL-2.

	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă TA rămâne stabilă timp de cel puțin 2 ore după reluarea administrării GM-CSF sau IL-2, se crește ritmul perfuziei cu dinutuximab la 1,75 mg/m² și oră.
Reparație	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2. • Se reia administrarea dinutuximab la o rată de 0,875 mg/m² și oră din momentul în care TA este stabilă.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se reia administrarea GM-CSF sau IL-2 în ziua următoare cu 50 % din doză dacă TA rămâne stabilă. • Se începe administrarea GM-CSF sau IL-2 cu 50 % din doză atunci când se administrează împreună cu dinutuximab. În continuare se crește doza până la doza totală, dacă aceasta este tolerată, pentru restul ciclului de tratament. • Dacă GM-CSF nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclului de tratament. • Dacă IL-2 nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclului de tratament.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Se începe administrarea GM-CSF sau IL-2 cu 50 % din doză și în ziua următoare se crește până la doza totală, dacă aceasta este tolerată. • Dacă GM-CSF nu este tolerat la 50 % din doză, se administrează dinutuximab în monoterapie pentru restul ciclurilor de tratament cu GM-CSF. • Dacă IL-2 nu este tolerat la 50 % din doză, se înlocuiește cu GM-CSF pentru restul ciclurilor de tratament cu IL-2.
Tulburări neurologice oculare	
<i>Dilatarea pupilei și reflex fotomotor încetinit</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează dinutuximab la un ritm de perfuzie de 0,875 mg/m² și oră și se reia administrarea GM-CSF sau IL-2.
Reparație	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab, GM-CSF și IL-2 pentru restul ciclurilor de tratament.
Ciclurile de tratament următoare	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă tulburările rămân stabile sau se ameliorează înainte de următorul ciclu de tratament, se administrează dinutuximab la o rată de perfuzie de 0,875 mg/m² și oră și doza totală de GM-CSF sau IL-2. • Dacă aceasta este tolerată fără agravarea simptomelor, se administrează dinutuximab în doză de 1,75 mg/m² și oră pentru ciclurile de tratament ulterioare. • Dacă simptomele reapar, se întrerupe administrarea dinutuximab, GM-CSF și IL-2 pentru restul ciclurilor de tratament.
Boala serului	
<i>De gradul 4 (cu risc vital)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
Infecție sistemică sau sepsis	
<i>Gradul 3 sau 4</i>	
Debutul simptomelor	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2 pentru restul ciclului de tratament.
După rezolvare	<ul style="list-style-type: none"> • Se continuă cu următoarele cicluri de tratament programate cu dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
Durere	
<i>Gradul 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
Neuropatie periferică	
<i>Neuropatie motorie periferică de gradul 2</i>	

	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.
<i>Gradul 3 (modificări senzoriale timp de peste 2 săptămâni, slăbiciune motorie obiectivă) sau Gradul 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea dinutuximab și GM-CSF sau IL-2.
Sindrom hemolitic uremic atipic	
	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește permanent administrarea de dinutuximab și de GM-CSF sau IL-2.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Unituxin la copii cu vârsta sub 12 luni nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Unituxin nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 10 ore. Perfuzia începe cu un ritm de dozare de 0,875 mg/m² și oră și se continuă cu acest ritm timp de 30 minute; ritmul perfuziei este apoi crescut la 1,75 mg/m² și oră și se continuă cu acest ritm pentru restul perfuziei, dacă aceasta este tolerată. Durata perfuziei poate fi prelungită până la 20 ore pentru a facilita reducerea la minimum a reacțiilor apărute în timpul perfuziei care nu răspund în mod adecvat la alte măsuri de susținere. Perfuzia trebuie terminată după 20 ore, chiar dacă doza totală nu poate fi administrată în acest interval de timp.

Trebuie întotdeauna avută în vedere premedicația înainte de a începe fiecare perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte administrării, vezi pct. 6.6 din RCP.

Contraindicații

Hipersensibilitate (de gradul 4) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții alergice

Premedicația antihistaminică (de exemplu hidroxizină sau difenhidramină) trebuie administrată sub formă de injecție intravenoasă cu aproximativ 20 minute înainte de începerea fiecărei perfuzii de dinutuximab. Se recomandă ca administrarea medicamentului antihistaminic să fie repetată la intervale de 4–6 ore, după cum este necesar, în timpul perfuziei de Unituxin. Pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării semnelor și simptomelor de reacții cauzate de perfuzie timp de 4 ore după terminarea perfuziei de Unituxin.

Epinefrina (adrenalina) și hidrocortizonul pentru administrare intravenoasă trebuie să fie imediat disponibile la patul pacientului în timpul administrării dinutuximab, pentru tratamentul reacțiilor alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul acestor reacții să includă hidrocortizon administrat intravenos în bolus și adrenalină administrată intravenos în bolus, la interval de 3–5 minute, după cum este necesar, în funcție de răspunsul clinic.

În funcție de severitatea reacției alergice, rata perfuziei trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt.

Sindrom de scurgere capilară

Sindromul de scurgere capilară este mai probabil atunci când dinutuximab se administrează concomitent cu IL-2. Se recomandă să se administreze metolazonă pe cale orală sau furosemid intravenos, la intervale de 6–12 ore, după cum este necesar. În funcție de răspunsul clinic, trebuie să se administreze oxigen suplimentar, să se asigure suportul funcției respiratorii și terapia de substituție cu albumină, după cum este necesar.

Semnele și simptomele caracteristice includ hipotensiune arterială, edem generalizat, ascită, dispnee, edem pulmonar și insuficiență renală acută asociată cu hipoalbuminemie și hemoconcentrație.

Durere

Durerea severă (de gradul 3 sau 4) apare cel mai frecvent în timpul primului ciclu de 4 zile de tratament cu dinutuximab, deseori reducându-se treptat pe parcursul ciclurilor de tratament ulterioare.

În cazul durerii severe, rata perfuziei de Unituxin trebuie scăzută la 0,875 mg/m² și oră. Administrarea Unituxin trebuie întreruptă dacă durerea nu este controlată adecvat în pofida scăderii ratei de perfuziei și aplicării măsurilor de susținere maxime.

Paracetamolul trebuie administrat oral, cu 20 minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu dinutuximab și se repetă la intervale de 4-6 ore, după cum este necesar. Se recomandă administrarea periodică a unei doze la intervale de 4-6 ore atunci când se administrează concomitent cu IL-2. În cazul în care este necesar pentru tratamentul durerii persistente, ibuprofenul trebuie administrat oral, la intervale de 6 ore, între dozele de paracetamol. Ibuprofenul nu trebuie administrat dacă se evidențiază trombocitopenie, sângerare sau disfuncție renală.

Se recomandă administrarea unui opioid, cum este sulfatul de morfină în perfuzie intravenoasă, înaintea fiecărei perfuzii cu dinutuximab, continuat sub formă de perfuzie intravenoasă în timpul tratamentului și în decurs de 2 ore după terminarea tratamentului. Se recomandă administrarea unor doze suplimentare de opioid în bolus intravenos, după cum este necesar pentru tratamentul durerii, până la o dată la 2 ore, în timpul perfuziei cu dinutuximab. Dacă morfina nu este tolerată, atunci se poate administra fentanil sau hidromorfonă.

Lidocaina poate fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (2 mg/kg în 50 ml soluție de clorură de sodiu 0,9 %) în decurs de 30 minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu dinutuximab, iar administrarea se continuă la un ritm de perfuzie intravenoasă de 1 mg/kg și oră, timp de cel mult 2 ore după terminarea tratamentului. Perfuzia cu lidocaină trebuie întreruptă în cazul în care pacientul prezintă amețeli, senzație de amorțeală peri-orală sau tinitus.

În momentul începerii premedicației cu morfină se poate administra gabapentin în doză orală de 10 mg/kg și zi. Doza poate fi ulterior crescută (până la maximum 60 mg/kg și zi sau 3600 mg/zi), după cum este necesar pentru tratamentul durerii.

Hipotensiune arterială

Administrarea pe cale intravenoasă a soluției injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (10 ml/kg) trebuie efectuată în decurs de o oră, imediat înaintea perfuziei de dinutuximab. Dacă apare hipotensiune arterială, administrarea poate fi repetată sau se utilizează albumină intravenos sau concentrat eritocitar, conform indicației clinice. Se recomandă să se administreze de asemenea terapie vasopresoare, dacă acest lucru este necesar pentru restabilirea unei presiuni adecvate a perfuziei.

Tulburări neurologice oculare

Pot să apară tulburări oculare, în special în cazul ciclurilor de tratament repetate. Aceste modificări se rezolvă de obicei în timp. Pacienților trebuie să li se efectueze o examinare oftalmologică înaintea începerii tratamentului și trebuie monitorizați în vederea identificării modificărilor vederii.

Disfuncție hepatică

În timpul imunoterapiei cu dinutuximab se recomandă monitorizarea periodică a funcțiilor ficatului.

Infecții sistemice

De obicei pacienții au un cateter venos central *in situ* și, ca o consecință a transplantului cu celule stem autologe (TCSA) anterior, este posibil să fie imunocompromiși în timpul tratamentului și, prin urmare, prezintă riscul de dezvoltare a unei infecții sistemice. Pacienții nu trebuie să prezinte semne de infecție sistemică, iar orice infecție diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Au fost raportate anomalii electrolitice la pacienții cărora s-a administrat Unituxin. Electroliții trebuie monitorizați zilnic în timpul tratamentului cu Unituxin.

Sindrom hemolitic uremic atipic

S-a raportat sindrom hemolitic uremic în absența unei infecții diagnosticate, și care a dus la insuficiență renală, anomalii electrolitice, anemie și hipertensiune arterială. Trebuie aplicate măsuri de susținere, inclusiv controlul stării de hidratare, al anomaliilor electrolitice, al hipertensiunii arteriale și al anemiei.

Aportul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză. Aceasta înseamnă că este practic „fără sodiu“.

Medicamentul nu mai este autorizat