

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Unituxin 3,5 mg/ml en solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 3,5 mg de dinutuximab. Chaque flacon contient 17,5 mg de dinutuximab pour 5 ml.

Le dinutuximab est une chimère de l'anticorps monoclonal homme/murin produite par une lignée cellulaire de myélome murin (Sp2/0) grâce à la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 5 ml contient 17,2 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution concentrée stérile).

Liquide transparent et incolore.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Unituxin est indiqué pour le traitement des patients âgés de 12 mois à 17 ans atteints d'un neuroblastome à haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une autogreffe de cellules souches (AGCS). Il est administré en association avec un facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), de l'interleukin-2 (IL-2) et de l'isotrétinoïne.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation d'Unituxin est strictement réservée au milieu hospitalier. Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux. Il doit être administré par un professionnel de santé capable de prendre en charge les réactions allergiques graves, y compris les anaphylaxies, dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible.

#### Posologie

Unituxin doit être administré par perfusion intraveineuse pendant cinq cycles à une dose de 17,5 mg/m<sup>2</sup> par jour. Il sera administré les jours 4 à 7 au cours des cycles 1, 3 et 5 (chaque cycle durant environ 24 jours) et les jours 8 à 11 au cours des cycles 2 et 4 (chaque cycle durant environ 28 jours)..

Le schéma thérapeutique comporte du dinutuximab, du GM-CSF, de l'IL-2 et de l'isotrétinoïne, administrés pendant six cycles consécutifs. Le schéma posologique complet est présenté dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

**Tableau 1** : Schéma posologique des cycles 1, 3 et 5 à base d'Unituxin, de GM-CSF et d'isotrétinoïne

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 à 24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotrétinoïne <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) : 250 µg/m<sup>2</sup>/jour, administrés soit par injection sous-cutanée (fortement recommandé) ou par perfusion intraveineuse sur une durée de 2 heures.

<sup>2</sup> Dinutuximab : 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, administrés par perfusion intraveineuse sur une durée de 10 à 20 heures.

<sup>3</sup> Isotrétinoïne : pour un poids corporel supérieur à 12 kg : 80 mg/m<sup>2</sup> administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour ; pour un poids corporel inférieur ou égal à 12 kg : 2,67 mg/kg administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 5,33 mg/kg/jour (arrondir la dose aux 10 mg supérieurs).

**Tableau 2** : Schéma posologique des cycles 2 et 4 à base d'Unituxin et d'IL-2 ; schéma posologique des cycles 2, 4 et 6 à base d'isotrétinoïne

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 à 14	15 à 28
IL-2 <sup>1</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab <sup>2</sup>								X	X	X	X		
Isotrétinoïne <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2) : 3 MIU/m<sup>2</sup>/jour administrés en sousperfusion intraveineuse continue pendant 96 heures aux jours 1 à 4 et 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/jour aux jours 8 à 11.

<sup>2</sup> Dinutuximab : 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, administrés par perfusion intraveineuse pendant 10 à 20 heures.

<sup>3</sup> Isotrétinoïne : pour un poids corporel supérieur à 12 kg : 80 mg/m<sup>2</sup> administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour ; pour un poids corporel inférieur ou égal à 12 kg : 2,67 mg/kg administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 5,33 mg/kg/jour (arrondir la dose aux 10 mg supérieurs).

Avant le début de chaque cycle, il convient de se référer au Tableau 3 pour l'évaluation d'une liste de critères.

**Tableau 3** : Critères cliniques à évaluer au début de chaque cycle de traitement par Unituxin

<b>Toxicité sur le système nerveux central (SNC)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la toxicité sur le SNC soit de <i>Grade</i> 1 ou résolue et/ou que les convulsions soient bien contrôlées.</li> </ul>
<b>Insuffisance hépatique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du premier cycle de traitement jusqu'à ce que le taux d'alanine-aminotransférase (ALT) soit inférieur à 5 fois la limite normale supérieure (LNS). Reporter l'initiation des cycles traitement 2 à 6 jusqu'à ce que l'ALT soit inférieur à 10 fois la LNS.</li> </ul>
<b>Thrombocytopénie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit au moins de 20 000/µL.</li> <li>Si le patient présente des métastases au niveau du SNC, reporter l'initiation du cycle de traitement et effectuer une transfusion de plaquettes afin de maintenir la numération plaquettaire à au moins 50 000/µL.</li> </ul>
<b>Insuffisance respiratoire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la dyspnée au repos soit résolue et/ou que la saturation périphérique en oxygène ait atteint 94 %, en air ambiant libre.</li> </ul>
<b>Insuffisance rénale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la clairance de la créatinine ou le taux de filtration glomérulaire (TFG) soit d'au moins 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Infection systémique ou septicémie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que l'infection systémique ou la septicémie aient été résolues.</li> </ul>

<b>Leucopénie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporter l'initiation du premier cycle de traitement jusqu'à ce que la numération des phagocytes soit d'au moins 1 000/<math>\mu</math>L.</li> </ul>	

En plus des critères cités ci-dessus, le jugement du médecin devra prendre en compte l'évaluation des fonctions cardiovasculaires du patient.

### Modification de la dose

Le Tableau 4 présente les recommandations de modification des doses du dinutuximab, du GM-CSF et de l'IL-2. Si le patient présente les critères d'interruption pour ces médicaments, le traitement par isotrétinoïne pourra se poursuivre, si cliniquement indiqué.

**Tableau 4** : Recommandations sur les modification des doses pour la prise en charge des effets indésirables liés au traitement par dinutuximab associé au GM-CSF, à l'IL-2 et à l'isotrétinoïne.

<b>Réactions allergiques</b>	
<i>Grade 1 ou 2</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire le débit de perfusion à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Mettre en place les soins de support (voir la rubrique 4.4).</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprendre la perfusion au débit initial. En cas d'intolérance, réduire le débit à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>Grade 3 ou 4</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre immédiatement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 en intraveineuse.</li> <li>• Mettre en place les soins de support (voir la rubrique 4.4).</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si les signes et symptômes disparaissent rapidement en appliquant les mesures citées, il est possible de reprendre la perfusion de dinutuximab à un débit de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>• Ne pas reprendre le GM-CSF ou l'IL-2 avant le lendemain.</li> <li>• Pour les cycles de GM-CSF, réduire la dose de GM-CSF à 50 % de la dose initiale dès le lendemain et si cette dose-là est tolérée, le GM-CSF pourra être administré à dose complète après avoir administré les doses de dinutuximab pour ce cycle.</li> <li>• Pour les cycles de l'IL-2, réduire la dose de l'IL-2 à 50 % de la dose initiale dès le lendemain et jusqu'à la du cycle.</li> <li>• Si les symptômes réapparaissent avec l'ajout du GM-CSF ou de l'IL-2, interrompre le GM-CSF ou l'IL-2 et le dinutuximab.</li> <li>• Si les symptômes disparaissent le lendemain, reprendre le dinutuximab au débit toléré sans GM-CSF ni IL-2.</li> </ul>
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 pour cette journée.</li> <li>• Si les symptômes disparaissent au cours de cette même journée, reprendre le lendemain avec une prémédication administrée au service de soins intensifs (voir la rubrique 4.4).</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenir le débit de perfusion de dinutuximab toléré pour tous les cycles suivants avec GM-CSF ou IL-2.</li> </ul>
<b>Anaphylaxie</b>	
<i>Grade 3 ou 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Syndrome de fuite capillaire</b>	
<i>Grade 3 (grave)</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 en intraveineux.</li> <li>• Mettre en place les soins de support (voir la rubrique 4.4).</li> </ul>
Après disparition des	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprendre la perfusion de dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>

symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre le GM-CSF ou l'IL-2 le lendemain à 50 % de la dose jusqu'à la dernière dose de dinutuximab pour ce cycle.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si le patient a toléré 50 % de la dose de GM-CSF ou d'IL-2, débiter par cette dose et à un débit de dinutuximab de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Si la dose est tolérée, augmenter le GM-CSF ou l'IL-2 à la dose complète le lendemain.</li> <li>Si le GM-CSF n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste des cycles de GM-CSF.</li> <li>Si l'IL-2 n'est pas toléré à 50 % de la dose, le remplacer par du GM-CSF pour le reste des cycles de l'IL-2.</li> </ul>
<b>Grade 4 (engageant le pronostic vital)</b>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 pour ce cycle.</li> <li>Mettre en place les soins de support (voir la rubrique 4.4).</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si le syndrome de fuite capillaire survient au cours du cycle de l'IL-2, remplacer par du GM-CSF pour le reste des cycles d'IL-2.</li> <li>Si le syndrome de fuite capillaire survient au cours du cycle de GM-CSF, administrer le dinutuximab seul pour les cycles de au GM-CSF suivants.</li> </ul>
<b>Hyponatrémie</b>	
<i>Grade 4 (engageant le pronostic vital) — &lt; 120 mmol/l malgré une bonne prise en charge des troubles hydroélectrolytiques</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Hypotension</b>	
<i>Pression artérielle systolique symptomatique et/ou inférieure à 70 mmHg ou diminution de plus de 15 % des valeurs initiales</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et l'intraveineuse de GM-CSF ou d'IL-2.</li> <li>Mettre en place les soins de support (voir la rubrique 4.4).</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre la perfusion de dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Si la pression artérielle reste stable pendant au moins 2 heures, reprendre le GM-CSF ou l'IL-2.</li> <li>Si la pression artérielle reste stable pendant au moins 2 heures après avoir repris le GM-CSF ou l'IL-2, augmenter le débit de la perfusion de dinutuximab à 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> <li>Reprendre le dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h une fois que la pression artérielle est stable.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre le GM-CSF ou l'IL-2 le lendemain à 50 % de la dose si la pression artérielle reste stable.</li> <li>Débiter le GM-CSF ou l'IL-2 à 50 % de la dose s'ils sont administrés avec du dinutuximab, puis passer à la dose complète jusqu'à la fin du cycle si le patient le tolère.</li> <li>Si le GM-CSF n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste du cycle.</li> <li>Si l'IL-2 n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste du cycle.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Débiter le GM-CSF ou l'IL-2 à 50 % de la dose, augmenter le lendemain à la dose complète si le patient le tolère.</li> <li>Si le GM-CSF n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste des cycles de GM-CSF.</li> <li>Si l'IL-2 n'est pas toléré à 50 % de la dose, la remplacer par du GM-CSF pour le reste des cycles de l'IL-2.</li> </ul>
<b>Affections oculaires neurologiques</b>	
<i>Pupille dilatée avec ralentissement du reflexe photomoteur</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>

Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer le dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h et reprendre le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab, le GM-CSF et l'IL-2 jusqu'à la fin des cycles.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si les anomalies restent stables ou s'améliorent avant le cycle suivant, administrer du dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h et une dose complète de GM-CSF ou d'IL-2.</li> <li>• Si le traitement est toléré sans aggravation des symptômes, administrer du dinutuximab à 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h pour les cycles traitement suivants.</li> <li>• Si les symptômes réapparaissent, interrompre le dinutuximab, le GM-CSF et l'IL-2 jusqu'à la fin des cycles.</li> </ul>
<b>Maladie sérique</b>	
<i>Grade 4 (engageant le pronostic vital)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Infection systémique ou septicémie</b>	
<i>Grade 3 ou 4</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 pour le reste du cycle.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre les cycles de traitement de dinutuximab et de GM-CSF ou d'IL-2 prévus.</li> </ul>
<b>Douleur</b>	
<i>Grade 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Neuropathie périphérique</b>	
<i>Grade 2, neuropathie motrice périphérique</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<i>Grade 3 (changements sensoriels pendant plus de 2 semaines, faiblesse motrice avérée) ou 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Syndrome hémolytique et urémique atypique</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Unituxin chez les enfants âgés de moins de 12 mois n'ont pas encore été établies.

#### Mode d'administration

Unituxin ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 10 heures. La perfusion est initiée à un débit de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h et ce pendant 30 minutes ; le débit est ensuite augmenté à 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h et maintenu pendant le reste de la perfusion s'il est toléré. La durée de la perfusion peut être prolongée jusqu'à un maximum de 20 heures pour permettre de minimiser les réactions liées à la perfusion (voir les rubriques 4.4 et 4.8) qui ne répondent pas correctement aux autres mesures. La perfusion doit être arrêtée au bout de 20 heures, même s'il n'a pas été possible d'administrer la dose complète au terme de cette période.

Une prémédication doit systématiquement être envisagée avant de commencer chaque perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité (*grade 4*) au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Réactions allergiques

Une prémédication par antihistaminique (par exemple par hydroxyzine ou éotidiphénhydramine) doit être administrée par voie intraveineuse environ 20 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab. On recommande de répéter l'administration du traitement antihistaminique toutes les 4 à 6 heures si nécessaire au cours de la perfusion d'Unituxin. Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'éventuels signes ou symptômes d'une réaction allergique jusqu'à 4 heures après la fin de la perfusion d'Unituxin.

De l'épinéphrine (adrénaline) et de l'hydrocortisone pour administration par voie intraveineuse doivent toujours être à portée de main à côté du lit du patient pendant l'administration du dinutuximab afin de pouvoir prendre en charge toute réaction allergique engageant le pronostic vital du patient. Il est recommandé que le traitement utilisé pour ce type de réaction allergique comprenne de l'hydrocortisone administrée sous la forme de bolus intraveineux et de l'épinéphrine administrée sous la forme de bolus intraveineux toutes les 3 à 5 minutes si nécessaire, selon la réponse clinique.

Selon la gravité de la réaction allergique, il convient de diminuer le débit de perfusion ou d'interrompre le traitement (voir rubrique 4.2 et 4.8).

#### Syndrome de fuite capillaire

Le syndrome de fuite capillaire est plus probable lorsque le dinutuximab est administré en association avec l'IL-2. Il est recommandé d'administrer de la métolazone par voie orale ou du furosémide par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures si nécessaire. Une oxygénothérapie, une assistance respiratoire et une thérapie de substitution de l'albumine seront utilisées si nécessaires selon la réponse clinique.

Les signes et symptômes caractéristiques du syndrome de fuite capillaire comprennent : hypotension, œdème généralisé, ascites, dyspnée, œdème pulmonaire et insuffisance rénale aiguë associés à une hypoalbuminémie et une hémococoncentration.

#### Douleurs

Des douleurs sévères (*grade 3 ou 4*) surviennent le plus fréquemment au cours du premier cycle de 4 jours par dinutuximab, pour souvent s'atténuer lors des cycles suivants.

En cas de douleurs sévères, le débit de perfusion d'Unituxin devra être diminué à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/heure. Unituxin devra être interrompu si la douleur n'est pas contrôlée correctement par la diminution du débit de la perfusion et par la mise en place d'un traitement symptomatique maximal (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Du paracétamol pourra être administré par voie orale 20 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab. Cette prescription pourra être répétée toutes les 4 à 6 heures si nécessaire. Une administration régulière de paracétamol toutes les 4 à 6 heures est conseillée lorsque l'on l'IL-2 est administrée conjointement. En cas de douleur persistante, de l'ibuprofène pourra être administré par voie orale toutes les 6 heures entre les prises de paracétamol. L'ibuprofène ne doit pas être administré en cas de thrombocytopénie, d'hémorragie ou d'insuffisance rénale.

Il est recommandé d'administrer un opiacé, comme le sulfate de morphine, par voie intraveineuse avant chaque perfusion de dinutuximab et de poursuivre ce traitement pendant et jusqu'à 2 heures après la fin de la perfusion de dinutuximab. Des doses supplémentaires d'un opiacé peuvent être administrées sous la forme de bolus intraveineux jusqu'à une fois toutes les 2 heures pendant la perfusion de dinutuximab si nécessaire. Si la morphine est mal tolérée, le fentanyl ou l'hydromorphone peuvent être utilisés.

De la lidocaïne peut être administrée par voie intraveineuse (2 mg/kg par 50 ml de chlorure de sodium à 0,9 %) sur une période de 30 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab et poursuivie à la posologie de 1 mg/kg/h jusqu'à 2 heures après la fin du traitement. La perfusion de lidocaïne devra être interrompue si le patient se plaint de nausées, d'un engourdissement péri-buccal ou de bourdonnements d'oreilles.

De la gabapentine peut être administrée par voie orale au début de l'administration de la prémédication par morphine à la posologie de 10 mg/kg/jour. La posologie de gabapentine pourra être augmentée par la suite (jusqu'à un maximum de 60 mg/kg/jour ou de 3 600 mg/jour) si nécessaire pour soulager la douleur.

#### Hypotension

Une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (à 0,9 %) pour injection par voie intraveineuse (10 ml/kg) devra être administrée sur une durée d'une heure juste avant le début de la perfusion de dinutuximab. En cas d'hypotension, cette administration pourra être répétée, ou remplacée par de l'albumine par voie intraveineuse ou la transfusion de concentrés érythrocytaires selon le contexte clinique. Il est recommandé également d'administrer, si nécessaire, un traitement vasopresseur, afin de retrouver une pression de perfusion satisfaisante.

#### Troubles neurologiques oculaires

Des troubles oculaires peuvent survenir, notamment en cas de cycles de traitement répétés (voir rubrique 4.8). Ces troubles disparaissent généralement avec le temps. Un examen ophtalmologique devra être réalisé avant de débiter le traitement et les patients devront être surveillés afin de détecter toute modification visuelle.

#### Insuffisance hépatique

Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant l'immunothérapie aupa dinutuximab.

#### Infections systémiques

Les patients sont généralement porteurs d'un cathéter veineux central in situ et, suite à une AGCS, ils sont susceptibles d'être immunodéprimés pendant le traitement et donc à risque de développer une infection systémique. Les patients ne doivent montrer aucun signe d'infection systémique et toute infection identifiée doit être contrôlée avant de débiter le traitement.

#### Résultats de laboratoire anormaux

Des anomalies électrolytiques ont été rapportées chez des patients traités par Unituxin (voir rubrique 4.8). L'ionogramme sanguin doit être surveillé quotidiennement pendant le traitement par Unituxin.

#### Syndrome hémolytique et urémique atypique

Des cas de syndrome hémolytique et urémique en l'absence d'infection documentée ont été rapportés, entraînant une insuffisance rénale, des anomalies électrolytiques, une anémie et une hypertension. Des mesures doivent être mises en œuvre notamment pour contrôler les désordres hydro-électrolytiques, l'hypertension et l'anémie.

#### Apport en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Un risque iatrogène des médicaments utilisés de façon concomitante ne peut être exclu.

#### Corticostéroïdes

Il est déconseillé d'utiliser des corticostéroïdes à action systémique en raison des possibles interférences avec l'activation immunitaire nécessaire à l'action thérapeutique du dinutuximab.

#### Immunoglobuline intraveineuse

Il est déconseillé d'utiliser des immunoglobulines intraveineuses après une AGCS. Si nécessaire, son utilisation doit être limitée aux 100 premiers jours qui suivent la AGCS puisque l'immunoglobuline pourrait interférer avec la cytotoxicité cellulaire dépendante du dinutuximab. L'immunoglobuline ne doit pas être administrée dans les deux semaines qui précèdent et la semaine suivant la fin de chaque cycle de traitement par Unituxin.

#### Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée.

#### Interactions pharmacodynamiques

Les effets indésirables graves sont davantage susceptibles de se produire lorsque le dinutuximab est administré en association avec de l'IL-2. Par conséquent, l'association des deux médicaments doit être réalisée avec prudence (voir rubrique 4.4).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dinutuximab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure à la reprotoxicité (voir rubrique 5.3). Ce médicament n'est donc pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Il est recommandé que les femmes en âge de procréer utilisent un moyen de contraception pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par Unituxin.

#### Allaitement

L'IgG humaine est connue pour être excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du dinutuximab dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Unituxin. On recommande un délai de 6 mois entre l'arrêt du traitement et l'allaitement.

#### Fertilité

Les effets du dinutuximab sur la fertilité chez l'homme ne sont pas connus. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal; cependant, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence sur les organes reproductifs des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Unituxin a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés dans quatre études cliniques (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, et DIV-NB-201) concernant le dinutuximab chez des patients (N= 984) avec un neuroblastome sont résumés dans le Tableau 5. Les effets indésirables sont définis comme les événements indésirables qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe traité par l'association dinutuximab, GM-CSF, IL-2 et isotretinoïne par rapport au groupe contrôle traité par isotretinoïne au cours de l'étude pivot randomisée, contrôlée, et ANBL0032 et pour lesquels une relation de causalité avec le dinutuximab est possible. Les effets indésirables rapportés ont été codés en termes préférentiels (dictionnaire MedDRA).

Le Tableau 5 résume les effets indésirables rapportés quand le dinutuximab était administré en association avec le GM-CSF, l'IL-2 et l'isotretinoïne. Comme le dinutuximab est utilisé en association avec le GM-CSF, l'IL-2 et l'isotretinoïne, il est difficile de déterminer le lien de causalité entre la survenue de chaque effet indésirable et la prise d'un médicament précis.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( plus de 30 % des patients) au cours des études sur le neuroblastome étaient hypotension (67 %), douleur (66 %), hypersensibilité (56 %), fièvre (53 %), urticaire (49 %), syndrome de fuite capillaire (45 %), anémie (45 %), hypokaliémie (41 %), numération plaquettaire diminuée (40 %), hyponatrémie (37 %), augmentation des ALAT (35 %), numération des lymphocytes diminuée (34 %) et neutrophiles diminués(31 %). D'autres effets indésirables caractéristiques d'une réaction allergique ont également été observés, y compris des réactions anaphylactiques (18 %) et des bronchospasmes (4 %).

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par dinutuximab en association avec du GM-CSF, de l'IL-2 et de l'isotrétinoïne sont présentés dans le Tableau 5 par classe de système d'organes (MedDRA) et par catégories de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent (de  $\geq 1/1,000$  à  $< 1/100$ ). Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 5** : Les effets indésirables survenus au cours des études conduites chez des patients présentant un neuroblastome à haut risque recevant du dinutuximab en association avec GM-CSF, IL-2 et isotrétinoïne.

Classement des systèmes organiques	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection liée à un dispositif, susceptibilité aux infections augmentée, bactériémie, entérocolite	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Neutropénie fébrile	Syndrome hémolytique et urémique atypique
Affections du système immunitaire	Reaction anaphylactiques, hypersensibilité	Syndrome de libération de cytokine	Maladie sérique
Affections endocriniennes			Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hyperglycémie, appétit diminué	Hypomagnésémie, acidose, hypoglycémie	
Affections du système nerveux		Névralgie, neuropathie périphérique, céphalée	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections oculaires		Vision trouble, photophobie, mydriase	Pupilles inégales
Affections cardiaques	Tachycardie (sinusale, atriale, ventriculaire)		Fibrillation auriculaire, arythmie ventriculaire

Classement des systèmes organiques	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires	Syndrome de fuite capillaire, hypotension, hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypoxie, toux, dyspnée	Bronchospasme, œdème pulmonaire	Stridor, œdème laryngé
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissement, nausée	Constipation, hémorragie gastro-intestinale basse	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit	Éruption maculopapulaire	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, protéinurie, hématurie	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, douleur <sup>1</sup> , œdème de la face	Œdème périphérique, frissons, fatigue, irritabilité, réactions au site d'injection	
Investigations	Numération plaquettaire diminuée, numération des lymphocytes diminuée, globules blancs diminués, neutrophiles diminués, aspartate aminotransférase augmentée, alanine-aminotransférase augmentée	Gamma-glutamyltransférase augmentée, créatininémie augmentée, prise de poids	Hémoculture positive

<sup>1</sup> Comprend : douleur abdominale, douleur abdominale haute, arthralgie, dorsalgie, vessie douloureuse, douleur osseuse, douleurs thoracique, douleur faciale, douleur gingivale, douleur musculo-squelettique du thorax, myalgie, cervicalgie, névralgie, douleur oro-pharyngée, extrémités douloureuses et proctalgie.

#### Description de certains effets indésirables

Voir la rubrique 4.2 pour l'ajustement de la posologie ou l'interruption de ce médicament.

Voir la rubrique 4.4 pour savoir la prise en charge de certains effets indésirables.

#### *Réactions allergiques*

De graves réactions allergiques à la perfusion nécessitant une intervention en urgence, notamment la mise en œuvre d'un traitement pour maintenir la pression artérielle, d'un traitement bronchodilatateur, d'une corticothérapie, d'une diminution du débit de perfusion, d'une interruption de la perfusion ou d'un arrêt définitif d'Unituxin ont été rapportées.

Ces réactions incluent un œdème de la face, un œdème des voies aériennes supérieures, une dyspnée, un bronchospasme, un stridor, une urticaire, et une hypotension.

Ces réactions à la perfusion surviennent généralement au cours de la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la perfusion d'Unituxin.

Des réactions allergiques / anaphylactiques graves ont été rapportées chez 14 % des patients. En raison de la similitude des signes et symptômes, il n'a pas été possible, dans certains cas, de distinguer une réaction à la perfusion d'une réaction d'hypersensibilité/ allergie.

#### *Syndrome de fuite capillaire*

Le syndrome de fuite capillaire était un effet indésirable très fréquent (chez 45 % des patients) et qui survenait plus fréquemment lorsque Unituxin était administrée en association avec de l'IL-2 ; ce syndrome était sévère ( $\geq$  Grade 3) chez 14 % des patients.

### *Douleurs*

Généralement la douleur est survenue pendant le traitement par Unituxin et a été le plus souvent rapportée comme une douleur abdominale, une douleur généralisée, une douleur des extrémités, une douleur dorsale, une névralgie, une douleur musculo-squelettique du thorax, et une arthralgie ; 41 % des patients ont présenté des douleurs sévères. Des antalgiques, y compris des opioïdes par voie intraveineuse, doivent être administrés avant chaque perfusion d'Unituxin et poursuivis jusqu'à deux heures après la fin de la perfusion d'Unituxin.

Une neuropathie périphérique sensitive a été rapportée chez 3 % des patients et une neuropathie motrice périphérique chez 2 % des patients. Moins de 1 % des patients ont présenté une neuropathie périphérique grave.

### *Résultats de laboratoire anormaux*

Des anomalies électrolytiques, dont des hyponatrémies et des hypokaliémies, ont été rapportées chez au moins 25% des patients qui ont reçu d'Unituxin.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le dinutuximab. Au cours des essais cliniques, le dinutuximab a été administré à des doses allant jusqu'à 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/jour) avec un profil de sécurité similaire à celui décrit dans la rubrique 4.8. En cas de surdosage, les patients devront être étroitement surveillés pour déceler d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié devra être mis en place.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC16

#### Mécanisme d'action

Le dinutuximab est un anticorps monoclonal chimérique composé des régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine et d'une région constante de la chaîne lourde IgG1 ainsi que d'une chaîne légère kappa d'origine humaine. Le dinutuximab réagit spécifiquement avec le ganglioside GD2, qui est fortement exprimé à la surface des neuroblastomes et très peu exprimé à la surface des neurones humains normaux, des fibres périphériques de la douleur et des mélanocytes cutanés.

#### Effets pharmacodynamiques

Il a été montré que le dinutuximab pouvait se lier aux lignées cellulaires de neuroblastomes dont on sait qu'elles expriment GD2 *in vitro*. De plus, il a été montré qu'il pouvait entraîner une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une cytotoxicité complément-dépendante *in vitro*. En particulier, en présence de cellules effectrices humaines, y compris de cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) et granulocytes de donneurs humains normaux, le dinutuximab a permis d'induire la lyse de plusieurs lignées cellulaires de neuroblastome de manière dose-dépendante. Il a été démontré que les granulocytes étaient plus efficaces que les CMSP pour induire la cytotoxicité des cellules de neuroblastome en présence du dinutuximab, avec une augmentation de la lyse cellulaire améliorée lors de l'ajout de GM-

CSF. De plus, les études *in vivo* ont montré que le dinutuximab, qu'il soit seul ou en association avec de l'IL-2, pouvait partiellement inhiber la croissance tumorale chez la souris. L'augmentation de l'ADCC en présence de GM-CSF et d'IL-2 a justifié l'association de ces cytokines avec le dinutuximab dans les études cliniques.

Des études non cliniques ont démontré que la neurotoxicité induite par le dinutuximab est probablement due à l'induction d'une allodynie mécanique pouvant être induite par la réaction du dinutuximab avec l'antigène GD2 situé à la surface des fibres nerveuses périphériques et/ou de la gaine de myéline.

### Efficacité et sécurité clinique

L'étude randomisée et contrôlée ANBL0032 a comparé les effets du dinutuximab administré en association avec du GM-CSF, de l'IL-2 et de l'isotrétinoïne à ceux de l'isotrétinoïne seule chez les sujets présentant un neuroblastome à haut risque. Le neuroblastome à haut risque était caractérisé par l'âge du patient (plus de 12 mois) et le stade de la tumeur au moment du diagnostic et/ou la présence de facteurs de risque biologiques tels que l'amplification du N-Myc.

Les patients étaient âgés de 11 mois à 15 ans et avaient préalablement répondu au moins de façon partielle à la chimiothérapie d'induction; qui avait été, suivie d'une autogreffe de cellules souches (ATCS) et de radiothérapie. Suite à l'ATCS, 226 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 soit dans un bras de traitement standard (six cycles d'isotrétinoïne), soit dans le bras d'immunothérapie par dinutuximab (cinq cycles de dinutuximab en association avec, en alternance, du GM-CSF et de l'IL-2 ; associés de façon concomitante à de l'isotrétinoïne pendant 6 cycles). Le dinutuximab était administré à une dose équivalente à 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant quatre jours consécutifs (les jours 4 à 7) des cycles de traitements 1 à 5. Le GM-CSF a été administré à la dose de 250 µg/m<sup>2</sup>/jour pendant 14 jours aux cycles de traitement 1, 3 et 5. L'IL-2 a été administrée en association avec du dinutuximab sous forme de perfusion continue aux cycles 2 et 4 pendant 4 jours à une dose de 3,0 MIU/m<sup>2</sup>/jour au cours de la semaine 1 puis à une dose de 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/jour au cours de la semaine 2. Au cours des deux dernières semaines de chacun des six cycles de traitement, les patients des bras de traitement standard et d'immunothérapie par dinutuximab ont reçu 160 mg/m<sup>2</sup>/jour d'isotrétinoïne par voie orale ( 80 mg/m<sup>2</sup>/deux fois, par jour).

Le critère d'évaluation principale de l'efficacité était l'EFS (survie sans événement) évaluée par l'investigateur, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première rechute, de la progression de la maladie, de la survenue d'une tumeur maligne secondaire ou de décès.

L'analyse primaire en intention de traiter (ITT) a montré une amélioration de l'EFS dans le groupe traité par l'immunothérapie par dinutuximab en association à l'isotrétinoïne, comparé au groupe traité par l'isotrétinoïne seule. Le taux estimé de survie à 2 ans sans événement était de 66 % parmi les sujets ayant reçu une immunothérapie par dinutuximab et isotrétinoïne, contre 48 % chez les sujets ayant reçu de l'isotrétinoïne seule (test du logrank p= 0,033) bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative au seuil du risque alpha prévu pour les analyses intermédiaires.

De plus, la survie globale (OS), évaluée après un suivi de 3 ans comme critère d'efficacité secondaire, a été significativement améliorée chez les sujets en ITT traités par l'immunothérapie par dinutuximab et isotrétinoïne en comparaison des sujets traités par de l'isotrétinoïne seule. Le taux estimé de survie globale à trois ans était de 80 % pour les sujets ayant reçu une immunothérapie par dinutuximab et isotrétinoïne, contre 67 % pour ceux ayant reçu de l'isotrétinoïne seule (test du logrank p = 0,0165). Le taux de survie a été évalué après un suivi de 5 ans après l'analyse de l'EFS et continuait à montrer un avantage chez les patients ayant reçu une immunothérapie par dinutuximab comparé à ceux ayant reçu uniquement de l'isotrétinoïne. Le taux estimé de survie à 5 ans était de 74 % pour l'immunothérapie par dinutuximab, contre 57 % pour l'isotrétinoïne seule (test du logrank p = 0,030).

L'analyse en sous-groupes de l'EFS et l'OS a montré que les patients ayant une maladie résiduelle minimale, une hyperdiploïdie, ainsi que ceux ayant reçu une moelle osseuse nettoyée, n'avaient peut-être pas tiré bénéfice de l'immunothérapie par dinutuximab.

### *Immunogénicité*

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Les données issues

de plusieurs études sur le neuroblastome portant sur 409 sujets ayant des échantillons disponibles pour la détermination des anticorps antichimériques humains (HACA) ont montré que 71 sujets (17 %) ont développé des anticorps liants et 15 (4 %) ont produit des anticorps neutralisants. Les concentrations plasmatiques de dinutuximab, notamment les concentrations résiduelles, avaient tendance à être inférieures chez les patients avec HACA. Il n'existe aucune corrélation apparente entre le développement de ces anticorps et des réactions allergiques.

L'incidence de la formation d'anticorps dépend en grande partie de la sensibilité et de la spécificité du dosage, c'est pourquoi la comparaison entre l'incidence des anticorps au dinutuximab et l'incidence des anticorps à d'autres produits peut être trompeuse.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Unituxin dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Distribution

Les propriétés pharmacocinétiques du dinutuximab ont été évaluées dans une étude clinique avec Unituxin associé à du GM-CSF, de l'IL-2 et de l'isotrétinoïne. Dans cette étude, 27 enfants présentant un neuroblastome à haut risque (âge :  $3,9 \pm 1,9$  ans) ont reçu jusqu'à 5 cycles d'Unituxin à raison de  $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$  en perfusion intraveineuse sur 10 à 20 heures pendant 4 jours consécutifs tous les 28 jours. La concentration plasmatique moyenne maximale ( $\pm$  écart-type) observée après la 4<sup>e</sup> perfusion était de  $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$ . Dans une analyse pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre dynamique a été estimée à  $5,2 \text{ L}$ .

### Biotransformation

Le dinutuximab est une protéine pour laquelle la voie métabolique attendue est une dégradation en petits peptides et acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. Aucune étude sur la biotransformation classique n'a été réalisée.

### Élimination

La moyenne géométrique de la clairance a été estimée à  $0,025 \text{ l/heure}$  et augmentait avec la taille du corps. La demi-vie terminale a été estimée à  $10 (+ 6) \text{ jours}$ .

Une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur toutes les données cliniques disponibles montre que l'élimination du dinutuximab n'est pas modifiée par l'âge, l'origine ethnique, le sexe, les traitements concomitants (IL-2, GM-CSF) ni par la présence d'un syndrome de fuite capillaire ou d'une insuffisance rénale ou hépatique. Toutefois, la présence des HACA semble augmenter l'élimination du dinutuximab d'environ 60 %.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicologie générale

Le dinutuximab (ou l'anticorps monoclonal murin 14.18) a été administré à des souris, des rats et des chiens sous forme de dose unique ou de doses multiples supérieures à la dose utilisée cliniquement. Les conclusions comprenaient le traitement des effets indésirables sur le foie des rats (congestion centrolobulaire, division cellulaire anormale, nécrose hépatocellulaire et fibrose de la paroi veineuse/fibrose interlobulaire) pouvant être liés à des troubles circulatoires et changements indiquant une augmentation de l'érythropoïèse (taux

élevé de réticulocytes et/ou numération plaquettaire élevée, démultiplication des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse du sternum et du fémur, et/ou hématopoïèse extramédullaire au niveau du foie et de la rate). Ces changements ont été signalés comme ayant une sévérité très légère à légère et se sont résorbés ou ont eu tendance à se résorber après l'arrêt du traitement. Aucun signe clinique de toxicité au niveau du SNC n'a été observé.

### Pharmacologie de sécurité

Du dinutuximab a été administré à des singes cynomolgus avec pour résultat des effets sur le système cardiovasculaire, notamment plusieurs hausses modérées de la pression artérielle (un animal sur trois) et du rythme cardiaque (deux animaux sur trois). Aucun effet direct sur les paramètres de l'électrocardiogramme ou sur le système respiratoire n'a été observé.

### Autre

Des études non cliniques ont été réalisées afin d'évaluer la probabilité que le dinutuximab cause une carcinogénicité, une génotoxicité ou une toxicité pour la reproduction et le développement. Chez les rats mâles et femelles, l'administration de dinutuximab n'a entraîné aucun effet secondaire sur les organes de reproduction pour une exposition au moins 60 fois supérieure à celle observée cliniquement.

Des données non cliniques n'ont montré aucun risque particulier pour l'homme en se basant sur les études conventionnelles réalisées jusqu'à aujourd'hui. Ces études étayaient le traitement actuel à base de dinutuximab à raison de 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour administrés pendant quatre jours consécutifs au cours de cinq traitements mensuels.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste d'excipients**

Histidine  
Polysorbate 20 (E 432)  
Chlorure de sodium  
Eau pour injections

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon avant ouverture

18 mois

#### Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (inférieure à 25° C).

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement sauf en cas de dilution réalisée en condition d'asepsie dûment contrôlée et validée. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre transparent de Type I avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et une capsule amovible en aluminium, contenant 5 ml de solution concentrée pour perfusion.

Chaque carton contient un flacon.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le volume exact de solution d'Unituxin à diluer pour perfusion nécessaire pour une dose destinée au patient (voir rubrique 4.2) doit être injecté dans une poche de solution pour perfusion de 100 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Le volume nécessaire de dinutuximab doit être soustrait et injecté dans une poche de solution pour perfusion de 100 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La solution doit être mélangée en retournant doucement la poche.

La dilution doit être réalisée dans des conditions aseptisées. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Voir la durée de conservation de la solution après dilution en rubrique 6.3. La solution diluée pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures suivant la préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Royaume-Uni  
Tél : +44 (0) 1 932 664884  
Fax : +44 (0)1932 573800  
E-mail : druginfo@unither.com

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1022/001

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I, résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de {xx} mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Description	Échéance
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) :</p> <p>afin d'évaluer la sécurité du dinutuximab à long terme chez les patients atteints de neuroblastome à haut risque (y compris sur le système nerveux central et périphérique, la prévalence de dysfonction d'un organe, les effets à long terme sur la croissance et le développement endocrinien, la perte auditive, la toxicité cardiaque et les données de survie), le demandeur sera tenu de réaliser et soumettre les résultats d'un registre de sécurité.</p> <p>Le protocole de l'étude devra être soumis dans les 3 mois suivant la décision de la CE.</p> <p>Le rapport de l'étude clinique devra être soumis au plus tard le</p>	06/2029
<p>PASS : Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle: afin de mieux caractériser la sécurité et l'immunogénicité d'Unituxin et son impact sur l'exposition au médicament, le demandeur devra réaliser et soumettre les résultats d'une étude de sécurité.</p> <p>Le rapport de l'étude clinique devra être soumis au plus tard le</p>	12/2018

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**A. ÉTIQUETAGE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Unituxin 3,5 mg/ml en solution à diluer pour perfusion  
dinutuximab

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

1 ml de solution contient 3,5 mg de dinutuximab.  
Chaque flacon contient 17,5 mg de dinutuximab pour 5 ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Histidine  
Polysorbate 20  
Chlorure de sodium  
Eau pour injections

Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
1 flacon  
17,5 mg/5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver et transporter réfrigéré.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey, Surrey KT16 9FG  
Royaume-Uni

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1022/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Unituxin 3,5 mg/ml solution stérile  
dinutuximab  
Voie intraveineuse après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

17.5 mg/5 ml

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Informations de l'utilisateur

### Unituxin 3,5 mg/ml en solution à diluer pour perfusion dinutuximab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Il peut arriver qu'un enfant prenant ce médicament lise la notice, mais il s'agira généralement plutôt d'un parent/aidant. Néanmoins, l'intégralité de cette notice s'adresse à « vous ».

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou infirmier (ère).
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier (ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Unituxin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Unituxin
3. Comment Unituxin est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Unituxin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Unituxin et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Unituxin ?**

Unituxin est un médicament anti-cancéreux qui contient le dinutuximab comme substance active. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». Ces derniers fonctionnent comme les anticorps produits naturellement par le corps. Ils aident le système immunitaire à cibler certaines cellules, comme les cellules cancéreuses, en « s'accrochant » à elles.

##### **Dans quel cas Unituxin est-il utilisé ?**

Unituxin est utilisé pour traiter les « neuroblastomes à haut risque » chez les bébés, les enfants et les adolescents âgés de 12 mois à 17 ans.

Le neuroblastome est un type de cancer qui se développe à partir de cellules nerveuses anormales dans le corps. Certains neuroblastomes sont considérés « à haut risque » si le cancer s'est propagé à plusieurs parties du corps et contient certains types de cellules. Les neuroblastomes à haut risque sont plus susceptibles de réapparaître à l'issue du traitement.

Pour réduire le risque de réapparition du cancer, Unituxin est administré lors de la dernière phase du traitement afin d'éliminer les petites quantités de maladie qui peuvent encore être présentes après une chimiothérapie, une intervention chirurgicale et une greffe autologue (auto-donation) de cellules souches

##### **Comment fonctionne Unituxin ?**

Unituxin reconnaît la surface d'une cellule cible appelée ganglioside « GD2 » et s'y attache. Le ganglioside GD2 se trouve à la surface des cellules de neuroblastome. Lorsque Unituxin s'attache au GD2

sur les cellules cancéreuses, le système immunitaire du patient commence à attaquer ces cellules et à les tuer.

Il a été constaté qu'Unituxin retardait la progression ou la réapparition de la maladie et augmentait la survie.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Unituxin ?

### Ne prenez jamais Unituxin

- si vous êtes allergique au dinutuximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous n'êtes pas sûr(e), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier (ère) avant de recevoir du dinutuximab.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier (ère) avant de recevoir Unituxin si :

- vous avez des antécédents de convulsions
- vous avez des problèmes de foie
- vous avez des globules blancs ou des plaquettes bas dans le sang – mis en évidence par des tests sanguins
- vous avez des problèmes respiratoires comme un essoufflement au repos
- vous avez des problèmes de reins
- vous souffrez d'une infection, quelle qu'elle soit

Si l'une des affections ci-dessus vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr[e]), demandez conseil à votre médecin ou infirmier(ère) avant de recevoir Unituxin.

Vous remarquerez peut-être les réactions suivantes la première fois que vous prendrez Unituxin et pendant le traitement :

- **Réactions allergiques, qui peuvent être des réactions anaphylactiques graves, ou autres réactions à la perfusion** – parlez sans attendre à votre médecin ou à votre infirmier (ère) si vous observez une quelconque réaction pendant ou après la perfusion. Ces dernières sont très fréquentes (elles concernent plus d'une personne sur 10). Parmi les signes de réaction allergique, on peut citer les éruptions cutanées, l'urticaire, les gonflements du visage ou de la gorge, les étourdissements, un rythme cardiaque rapide ou des palpitations, un souffle court et des difficultés à respirer, la fièvre, les nausées et les douleurs dans les articulations. Vous serez placé(e) sous surveillance étroite pendant que vous prenez ce médicament. Vous recevrez un antihistaminique qui aidera à prévenir les réactions allergiques.
- **Syndrome de fuite capillaire** dû à l'écoulement de certains composants sanguins par les parois des petits vaisseaux sanguins – ce syndrome pourrait entraîner des gonflements rapides au niveau des bras, des jambes et d'autres parties du corps, une chute rapide de la tension artérielle, des étourdissements et des difficultés respiratoires
- **Douleurs** – parlez à votre médecin ou à votre infirmier (ère) si vous ressentez des douleurs. Ces dernières sont très fréquentes pendant le traitement (elles concernent plus d'une personne sur 10). On vous administrera des médicaments contre la douleur (comme par exemple du paracétamol, de l'ibuprofène, de la morphine) pour permettre d'éviter ou de soulager les douleurs. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur la douleur causée par le traitement.
- **Tension artérielle basse** – cela peut provoquer des vertiges ou des malaises
- **Problèmes oculaires** – parlez à votre médecin ou à votre infirmier (ère) si vous remarquez le moindre problème avec vos yeux ou un changement au niveau de votre vision.
- **Infections du sang** – parlez à votre médecin en cas de fièvre, de frissons, de faiblesse ou d'étourdissements
- **Problèmes au niveau des nerfs** – vous pourrez remarquer un certain engourdissement, des picotements ou des brûlures au niveau des mains, des pieds, des jambes ou des bras, une perte de

sensibilité ou une faiblesse motrice (neuropathie périphérique).

Voir la rubrique 4 pour une liste complète des effets indésirables connus.

### **Examens et contrôles**

Votre médecin vous prescrira une prise de sang et éventuellement des tests oculaires pendant le traitement.

### **Autres médicaments et Unituxin**

Informez votre médecin ou votre infirmier (ère) si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela concerne aussi les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Parlez notamment à votre médecin ou à votre infirmier (ère) si vous avez pris récemment :

- des médicaments de type « corticostéroïdes » – ceux-ci sont susceptibles d'affecter l'activité de votre système immunitaire, qui est important pour qu'Unituxin puisse faire effet.
- des « immunoglobulines intraveineuses » – vous ne devriez pas prendre ce type de médicament au cours des deux semaines précédant un traitement par Unituxin et au moins une semaine après la fin du traitement.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr [e]), parlez-en à votre médecin ou infirmier (ère) avant de recevoir Unituxin.

### **Grossesse**

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier (ère) avant de recevoir ce médicament.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, et que vous n'utilisez pas de contraception, demandez conseil à votre médecin ou infirmier (ère) avant de recevoir ce médicament.
- Il est recommandé d'utiliser un moyen de contraception pendant 6 mois après l'arrêt de ce médicament.

### **Allaitement**

- Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier (ère) avant de recevoir ce médicament. Il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement avec ce médicament. Il est impossible de savoir, à ce jour, si ce médicament peut passer dans le lait maternel. On recommande un délai de 6 mois entre l'arrêt du traitement et l'allaitement.

### **Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Unituxin a de nombreux effets secondaires, qui affecteront votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Unituxin contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

## **3. Comment Unituxin est-il administré ?**

Unituxin vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier (ère) en milieu hospitalier. Il sera administré en goutte à goutte dans vos veines (perfusion intraveineuse).

Unituxin est utilisé avec trois autres médicaments :

- Isotrétinoïne
- GM-CSF1
- IL-2

Ces médicaments vous seront administrés au cours de six cycles de traitement. Chaque traitement dure un mois. On ne vous administrera pas tous les médicaments à chaque cycle.

### **Quelle quantité est administrée ?**

Unituxin vous sera administré lors de cinq cycles sur six. La dose recommandée est de 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Votre médecin déterminera votre dose en fonction de votre surface corporelle.

### **Pendant les cycles (mois) 1, 3 et 5**

- Unituxin est administré en goutte à goutte dans l'une de vos veines pendant environ 10 heures par jour pendant quatre jours.
- Le GM-CSF est administré par injection sous la peau ou en goutte à goutte dans l'une de vos veines chaque jour pendant 14 jours.
- On vous donnera également de l'isotrétinoïne à prendre oralement pendant les 14 derniers jours de chaque cycle.

### **Pendant les cycles (mois) 2 et 4**

- Unituxin est administré en goutte à goutte dans l'une de vos veines pendant environ 10 heures par jour pendant quatre jours.
- L'IL-2 est administrée en goutte à goutte dans l'une de vos veines pendant quatre jours consécutifs (perfusion continue) – les quatre premiers jours de la première semaine et les quatre premiers jours de la deuxième semaine de chaque cycle.
- On vous donnera également de l'isotrétinoïne à prendre oralement pendant les 14 derniers jours de chaque cycle.

### **Pendant le cycle (mois) 6**

- Vous n'aurez que de l'isotrétinoïne à prendre par voie orale.

Votre médecin ou infirmier (ère) vous examinera pendant et après la perfusion. Pour réduire le risque d'effets indésirables, votre médecin pourra augmenter la durée de la perfusion d'Unituxin jusqu'à un maximum de 20 heures. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, n'hésitez pas à les poser à votre médecin ou infirmier (ère).

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament, qui est administré avec du GM-CSF, de l'IL-2 et de l'isotrétinoïne, peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier (ère) si vous remarquez ce qui suit :**

- Un quelconque signe de réaction allergique ou une autre réaction à l'endroit de l'injection — parmi les symptômes, on peut citer les éruptions cutanées, l'urticaire, les gonflements du visage ou de la gorge, les étourdissements, un rythme cardiaque rapide ou des palpitations, un souffle court et des difficultés à respirer, la fièvre, les nausées et les douleurs dans les articulations.
- Un gonflement rapide au niveau des bras, des jambes ou d'autres parties du corps, une chute rapide de la tension artérielle, des étourdissements et des difficultés respiratoires (syndrome de fuite capillaire).
- Tout type de douleur : dans l'estomac, la gorge, la poitrine, le visage, les mains, les pieds, les jambes ou les bras (par ex. engourdissements, picotements ou brûlures), le dos, le cou, les articulations, les os, les muscles, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

Ces réactions sont très fréquentes (elles concernent plus d'une personne sur 10).

Si vous remarquez le moindre de ces effets, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier (ère).

### **Autres effets indésirables que vous pourriez ressentir en prenant ce médicament :**

#### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- toux
- démangeaisons
- perte d'appétit
- diarrhée ; nausées
- tension artérielle basse pouvant provoquer des vertiges ou des malaises, ou tension artérielle élevée
- résultats de prise de sang anormaux, par exemple diminution du nombre de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs, diminution de l'albumine (ce qui peut engendrer des œdèmes et provoquer fatigue et faiblesse), anomalies de la fonction hépatique, faible taux de potassium, sodium, calcium ou phosphate, ou taux élevée de glucose.

#### **Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- perte de poids, prise de poids
- frissons
- maux de tête
- fatigue, irritabilité
- constipation, présence de sang dans les selles
- nerfs abîmés affectant la motricité
- vision floue, sensibilité à la lumière, pupilles restant dilatées
- impossibilité d'uriner, sang ou protéines dans les urines
- risque plus élevé de contracter des infections, en particulier en raison des dispositifs utilisés pour vous administrer le médicament, infections du sang ou des intestins
- problèmes de peau à l'endroit de l'injection, éruption cutanée rougeâtre avec de petites bosses
- résultats de prise de sang anormaux, par exemple faible concentration de magnésium ou de glucose, concentration élevée d'acide ou de créatinine

#### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- pupilles inégales
- liquide dans ou autour des poumons
- insuffisance rénale
- hyperthyroïdie
- maladie sérique — une maladie similaire à une allergie
- rythme cardiaque anormal
- oedème de la partie postérieure du cerveau (leucoencéphalopathie postérieure réversible), avec des symptômes pouvant inclure une tension artérielle élevée, des maux de tête, des convulsions, un changement de la vision ou du comportement et une sensation de somnolence ou de fatigue.
- syndrome hémolytique et urémique atypique – une maladie qui touche le système sanguin et les reins ; les symptômes comprennent un état grippal persistant, la confusion, la léthargie, la perte d'appétit et la coloration foncée des urines.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier (ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration décrit en Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Unituxin

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après l'abréviation EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (inférieure à 25 °C).

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez des particules en suspension ou un défaut de coloration avant l'administration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Unituxin

- La substance active est le dinutuximab. Chaque flacon contient 17,5 mg de dinutuximab pour 5 ml. Chaque ml de solution contient 3,5 mg de dinutuximab.
- Les autres composants sont l'histidine, le polysorbate 20 (E 432), le chlorure de sodium et de l'eau pour la perfusion. Voir la rubrique 2 pour plus d'informations sur le sodium.

### Qu'est-ce que Unituxin et contenu de l'emballage extérieur

Unituxin est une solution pour perfusion transparente et incolore en flacon (en verre) transparent. Chaque boîte contient un flacon.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

United Therapeutics Europe, Ltd.  
Unither House  
Curfew Bell Road  
Chertsey  
Surrey  
KT16 9FG  
Royaume-Uni  
Tél : +44 (0)1932 664884  
Fax : +44 (0)1932 573800  
E-mail : [druginfo@unither.com](mailto:druginfo@unither.com)

### La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

#### Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

**Posologie et mode d'administration**

L'utilisation d'Unituxin est strictement réservée au milieu hospitalier. Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux. Il doit être administré par un professionnel de santé capable de prendre en charge les réactions allergiques graves, y compris les anaphylaxies, dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible.

Posologie

Unituxin doit être administré par perfusion intraveineuse pendant cinq cycles à une dose de 17,5 mg/m<sup>2</sup> par jour. Il sera administré les jours 4 à 7 au cours des cycles 1, 3 et 5 (chaque cycle durant environ 24 jours) et les jours 8 à 11 au cours des cycles 2 et 4 (chaque cycle durant environ 28 jours).

Le schéma thérapeutique comporte du dinutuximab, du GM-CSF, de l'IL-2 et de l'isotrétinoïne, administrés pendant six cycles consécutifs. Le schéma posologique complet est présenté dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

**Tableau 1** : Schéma posologique des cycles 1, 3 et 5 à base d'Unituxin, de GM-CSF et d'isotrétinoïne

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 à 24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotrétinoïne <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) : 250 µg/m<sup>2</sup>/jour, administrés soit par injection sous-cutanée (fortement recommandé) ou par perfusion intraveineuse sur une durée de 2 heures.

<sup>2</sup> Dinutuximab : 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, administrés par perfusion intraveineuse sur une durée de 10 à 20 heures.

<sup>3</sup> Isotrétinoïne : pour un poids corporel supérieur à 12 kg : 80 mg/m<sup>2</sup> administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour ; pour un poids corporel inférieur ou égal à 12 kg : 2,67 mg/kg administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 5,33 mg/kg/jour (arrondir la dose aux 10 mg supérieurs).

**Tableau 2** : Schéma posologique des cycles 2 et 4 à base d'Unituxin et d'IL-2 ; schéma posologique des cycles 2, 4 et 6 à base d'isotrétinoïne

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 à 14	15 à 28
IL-2 <sup>1</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab <sup>2</sup>								X	X	X	X		
Isotrétinoïne <sup>3</sup>													X

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2) : 3 MIU/m<sup>2</sup>/jour administrés en sousperfusion intraveineuse continue pendant 96 heures aux jours 1 à 4 et 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/jour aux jours 8 à 11.

<sup>2</sup> Dinutuximab : 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, administrés par perfusion intraveineuse pendant 10 à 20 heures.

<sup>3</sup> Isotrétinoïne : pour un poids corporel supérieur à 12 kg : 80 mg/m<sup>2</sup> administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour ; pour un poids corporel inférieur ou égal à 12 kg : 2,67 mg/kg administrés oralement deux fois par jour pour une dose totale de 5,33 mg/kg/jour (arrondir la dose aux 10 mg supérieurs).

Avant le début de chaque cycle, il convient de se référer au Tableau 3 pour l'évaluation d'une liste de critères.

**Tableau 3** : Critères cliniques à évaluer au début de chaque cycle de traitement par Unituxin

Toxicité sur le système nerveux central (SNC)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la toxicité sur le SNC soit de <i>Grade 1</i> ou résolue et/ou que les convulsions soient bien contrôlées.</li> </ul>

<b>Insuffisance hépatique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du premier cycle de traitement jusqu'à ce que le taux d'alanine-aminotransférase (ALT) soit inférieur à 5 fois la limite normale supérieure (LNS). Reporter l'initiation des cycles traitement 2 à 6 jusqu'à ce que l'ALT soit inférieur à 10 fois la LNS.</li> </ul>
<b>Thrombocytopenie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit au moins de 20 000/<math>\mu</math>L.</li> <li>Si le patient présente des métastases au niveau du SNC, reporter l'initiation du cycle de traitement et effectuer une transfusion de plaquettes afin de maintenir la numération plaquettaire à au moins 50 000/<math>\mu</math>L.</li> </ul>
<b>Insuffisance respiratoire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la dyspnée au repos soit résolue et/ou que la saturation périphérique en oxygène ait atteint 94 %, en air ambiant libre</li> </ul>
<b>Insuffisance rénale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que la clairance de la créatinine ou le taux de filtration glomérulaire (TFG) soit d'au moins 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Infection systémique ou septicémie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du cycle de traitement jusqu'à ce que l'infection systémique ou la septicémie aient été résolues.</li> </ul>
<b>Leucopénie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reporter l'initiation du premier cycle de traitement jusqu'à ce que la numération des phagocytes soit d'au moins 1 000/<math>\mu</math>L.</li> </ul>

En plus des critères cités ci-dessus, le jugement du médecin devra prendre en compte l'évaluation des fonctions cardiovasculaires du patient.

#### Modification de la dose

Le Tableau 4 présente les recommandations de modification des doses du dinutuximab, du GM-CSF et de l'IL-2. Si le patient présente les critères d'interruption pour ces médicaments, le traitement par isotrétinoïne pourra se poursuivre, si cliniquement indiqué.

**Tableau 4** : Recommandations sur les modifications des doses pour la prise en charge des effets indésirables liés au traitement par dinutuximab associé au GM-CSF, à l'IL-2 et à l'isotrétinoïne.

<b>Réactions allergiques</b>	
<i>Grade 1 ou 2</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire le débit de perfusion à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Mettre en place les soins de support.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre la perfusion au débit initial. En cas d'intolérance, réduire le débit à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>Grade 3 ou 4</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre immédiatement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 en intraveineuse.</li> <li>Mettre en place les soins de support.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si les signes et symptômes disparaissent rapidement en appliquant les mesures citées il est possible de reprendre la perfusion de dinutuximab à un débit de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Ne pas reprendre le GM-CSF ou l'IL-2 avant le lendemain.</li> <li>Pour les cycles de GM-CSF, réduire la dose de GM-CSF à 50 % de la dose initiale dès le lendemain et si cette dose-là est tolérée, le GM-CSF pourra être administré à dose complète après avoir administré les doses de dinutuximab pour ce cycle.</li> <li>Pour les cycles de l'IL-2, réduire la dose de l'IL-2 à 50 % de la dose</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>initiale dès le lendemain et jusqu'à la fin du cycle.</li> <li>Si les symptômes réapparaissent avec l'ajout du GM-CSF ou de l'IL-2, interrompre le GM-CSF ou l'IL-2 et le dinutuximab.</li> <li>Si les symptômes disparaissent le lendemain, reprendre le dinutuximab au débit toléré sans GM-CSF ni IL-2.</li> </ul>
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 pour cette journée.</li> <li>Si les symptômes disparaissent au cours de cette même journée, reprendre le lendemain avec une prémédication administrée au service de soins intensifs.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maintenir le débit de perfusion de dinutuximab toléré pour tous les cycles suivants avec GM-CSF ou IL-2.</li> </ul>
<b>Anaphylaxie</b>	
<i>Grade 3 ou 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Syndrome de fuite capillaire</b>	
<i>Grade 3 (grave)</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 en intraveineux.</li> <li>Mettre en place les soins de support.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre la perfusion de dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Reprendre le GM-CSF ou l'IL-2 le lendemain à 50 % de la dose jusqu'à la dernière dose de dinutuximab pour ce cycle.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si le patient a toléré 50 % de la dose de GM-CSF ou d'IL-2, débiter par cette dose et à un débit de dinutuximab de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Si la dose est tolérée, augmenter le GM-CSF ou l'IL-2 à la dose complète le lendemain.</li> <li>Si le GM-CSF n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste des cycles de GM-CSF.</li> <li>Si l'IL-2 n'est pas toléré à 50 % de la dose, le remplacer par du GM-CSF pour le reste des cycles de l'IL-2.</li> </ul>
<i>Grade 4 (engageant le pronostic vital)</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 pour ce cycle.</li> <li>Mettre en place les soins de support.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si le syndrome de fuite capillaire survient au cours du cycle de l'IL-2, remplacer par du GM-CSF pour le reste des cycles d'IL-2.</li> <li>Si le syndrome de fuite capillaire survient au cours du cycle de GM-CSF, administrer le dinutuximab seul pour les cycles de GM-CSF suivants.</li> </ul>
<b>Hyponatrémie</b>	
<i>Grade 4 (engageant le pronostic vital) — &lt; 120 mmol/l malgré une bonne prise en charge des troubles hydroélectrolytiques</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Hypotension</b>	
<i>Pression artérielle systolique symptomatique et/ou inférieure à 70 mmHg ou diminution de plus de 15 % des valeurs initiales</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et l'intraveineuse de GM-CSF ou d'IL-2.</li> <li>Mettre en place les soins de support.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre la perfusion de dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Si la pression artérielle reste stable pendant au moins 2 heures, reprendre le GM-CSF ou l'IL-2.</li> <li>Si la pression artérielle reste stable pendant au moins 2 heures après avoir repris le GM-CSF ou l'IL-2, augmenter le débit de la perfusion de dinutuximab à 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> <li>Reprendre le dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h une fois que la pression artérielle est stable.</li> </ul>

Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprendre le GM-CSF ou l'IL-2 le lendemain à 50 % de la dose si la pression artérielle reste stable.</li> <li>• Débuter le GM-CSF ou l'IL-2 à 50 % de la dose s'ils sont administrés avec du dinutuximab, puis passer à la dose complète jusqu'à la fin du cycle si le patient le tolère.</li> <li>• Si le GM-CSF n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste du cycle.</li> <li>• Si l'IL-2 n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste du cycle.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Débuter le GM-CSF ou l'IL-2 à 50 % de la dose, augmenter le lendemain à la dose complète si le patient le tolère.</li> <li>• Si le GM-CSF n'est pas toléré à 50 % de la dose, administrer le dinutuximab seul pour le reste des cycles de GM-CSF.</li> <li>• Si l'IL-2 n'est pas toléré à 50 % de la dose, la remplacer par du GM-CSF pour le reste des cycles de l'IL-2.</li> </ul>
<b>Affections oculaires neurologiques</b>	
<i>Pupille dilatée avec ralentissement du réflexe photomoteur</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrer le dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h et reprendre le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
Récidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab, le GM-CSF et l'IL-2 jusqu'à la fin des cycles.</li> </ul>
Cycles suivants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si les anomalies restent stables ou s'améliorent avant le cycle suivant, administrer du dinutuximab à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h et une dose complète de GM-CSF ou d'IL-2.</li> <li>• Si le traitement est toléré sans aggravation des symptômes, administrer du dinutuximab à 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h pour les cycles de traitement suivants.</li> <li>• Si les symptômes réapparaissent, interrompre le dinutuximab, le GM-CSF et l'IL-2 jusqu'à la fin des cycles.</li> </ul>
<b>Maladie sérique</b>	
<i>Grade 4 (engageant le pronostic vital)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Infection systémique ou septicémie</b>	
<i>Grade 3 ou 4</i>	
Survenue des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2 pour le reste du cycle.</li> </ul>
Après disparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuivre les cycles de traitement de dinutuximab et de GM-CSF ou d'IL-2 prévus.</li> </ul>
<b>Douleur</b>	
<i>Grade 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Neuropathie périphérique</b>	
<i>Grade 2, neuropathie motrice périphérique</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<i>Grade 3 (changements sensoriels pendant plus de 2 semaines, faiblesse motrice avérée) ou 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>
<b>Syndrome hémolytique et urémique atypique</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le dinutuximab et le GM-CSF ou l'IL-2.</li> </ul>

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Unituxin chez les enfants âgés de moins de 12 mois n'ont pas encore été établies.

#### Mode d'administration

Unituxin ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 10 heures. La perfusion est initiée à un débit de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h et ce pendant 30 minutes ; le débit est ensuite augmenté à 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h et maintenu pendant le reste de la perfusion s'il est toléré. La durée de la perfusion peut être prolongée jusqu'à un maximum de 20 heures pour permettre de minimiser les réactions liées à la perfusion qui ne répondent pas correctement aux autres mesures. La perfusion doit être arrêtée au bout de 20 heures, même s'il n'a pas été possible d'administrer la dose complète au terme de cette période.

Une prémédication doit systématiquement être envisagée avant de commencer chaque perfusion.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du SmPC.

### **Contre-indications**

Hypersensibilité (*grade 4*) au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du SmPC.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Réactions allergiques

Une prémédication par antihistaminique (par exemple par hydroxyzine ou cétirizine) doit être administrée par voie intraveineuse environ 20 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab. On recommande de répéter l'administration du traitement antihistaminique toutes les 4 à 6 heures si nécessaire au cours de la perfusion d'Unituxin. Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'éventuels signes ou symptômes d'une réaction allergique jusqu'à 4 heures après la fin de la perfusion d'Unituxin.

De l'épinéphrine (adrénaline) et de l'hydrocortisone pour administration par voie intraveineuse doivent toujours être à portée de main à côté du lit du patient pendant l'administration du dinutuximab afin de pouvoir prendre en charge toute réaction allergique engageant le pronostic vital du patient. Il est recommandé que le traitement utilisé pour ce type de réaction allergique comprenne de l'hydrocortisone administrée sous la forme de bolus intraveineux et de l'épinéphrine administrée sous la forme de bolus intraveineux toutes les 3 à 5 minutes si nécessaire, selon la réponse clinique.

Selon la gravité de la réaction allergique, il convient de diminuer le débit de perfusion ou d'interrompre le traitement.

#### Syndrome de fuite capillaire

Le syndrome de fuite capillaire est plus probable lorsque le dinutuximab est administré en association avec l'IL-2. Il est recommandé d'administrer de la métolazone par voie orale ou du furosémide par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures si nécessaire. Une oxygénothérapie, une assistance respiratoire et une thérapie de substitution de l'albumine seront utilisées si nécessaires selon la réponse clinique.

Les signes et symptômes caractéristiques du syndrome de fuite capillaire comprennent : hypotension, œdème généralisé, ascites, dyspnée, œdème pulmonaire et insuffisance rénale aiguë associés à une hypoalbuminémie et une hémococoncentration.

#### Douleurs

Des douleurs sévères (*grade 3* ou *4*) surviennent le plus fréquemment au cours du premier cycle de 4 jours par dinutuximab, pour souvent s'atténuer lors des cycles suivants.

En cas de douleurs sévères, le débit de perfusion d'Unituxin devra être diminué à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/heure. Unituxin devra être interrompu si la douleur n'est pas contrôlée correctement par la diminution du débit de la perfusion et par la mise en place d'un traitement symptomatique maximal.

Du paracétamol pourra être administré par voie orale 20 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab. Cette prescription pourra être répétée toutes les 4 à 6 heures si nécessaire. Une administration régulière de paracétamol toutes les 4 à 6 heures est conseillée lorsque l'on l'IL-2 est administrée conjointement. En cas de douleur persistante, de l'ibuprofène pourra être administré par voie orale toutes les 6 heures entre les prises de paracétamol. L'ibuprofène ne doit pas être administré en cas de thrombocytopénie, d'hémorragie ou d'insuffisance rénale.

Il est recommandé d'administrer un opiacé, comme le sulfate de morphine, par voie intraveineuse avant chaque perfusion de dinutuximab et de poursuivre ce traitement pendant et jusqu'à 2 heures après la fin de la perfusion de dinutuximab. Des doses supplémentaires d'un opiacé peuvent être administrées sous la forme de bolus intraveineux jusqu'à une fois toutes les 2 heures pendant la perfusion de dinutuximab si nécessaire. Si la morphine est mal tolérée, le fentanyl ou l'hydromorphone peuvent être utilisés.

De la lidocaïne peut être administrée par voie intraveineuse (2 mg/kg par 50 ml de chlorure de sodium à 0,9 %) sur une période de 30 minutes avant le début de chaque perfusion de dinutuximab et poursuivie à la posologie de 1 mg/kg/h jusqu'à 2 heures après la fin du traitement. La perfusion de lidocaïne devra être interrompue si le patient se plaint de nausées, d'un engourdissement péri-buccal ou de bourdonnements d'oreilles.

De la gabapentine peut être administrée par voie orale au début de l'administration de la prémédication par morphine à la posologie de 10 mg/kg/jour. La posologie de gabapentine pourra être augmentée par la suite (jusqu'à un maximum de 60 mg/kg/jour ou de 3 600 mg/jour) si nécessaire pour soulager la douleur.

#### Hypotension

Une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (à 0,9 %) pour injection par voie intraveineuse (10 ml/kg) devra être administrée sur une durée d'une heure juste avant le début de la perfusion de dinutuximab. En cas d'hypotension, cette administration pourra être répétée, ou remplacée par de l'albumine par voie intraveineuse ou la transfusion de concentrés érythrocytaires selon le contexte clinique. Il est recommandé également d'administrer, si nécessaire, un traitement vasopresseur, afin de retrouver une pression de perfusion satisfaisante.

#### Troubles neurologiques oculaires

Des troubles oculaires peuvent survenir, notamment en cas de cycles de traitement répétés. Ces troubles disparaissent généralement avec le temps. Un examen ophtalmologique devra être réalisé avant de débiter le traitement et les patients devront être surveillés afin de détecter toute modification visuelle.

#### Insuffisance hépatique

Une surveillance régulière de la fonction hépatique est recommandée pendant l'immunothérapie aupaar dinutuximab.

#### Infections systémiques

Les patients sont généralement porteurs d'un cathéter veineux central in situ et, suite à une autogreffe de cellules souches (AGCS), ils sont susceptibles d'être immunodéprimés pendant le traitement et donc à risque de développer une infection systémique. Les patients ne doivent montrer aucun signe d'infection systémique et toute infection identifiée doit être contrôlée avant de débiter le traitement.

#### Résultats de laboratoire anormaux

Des anomalies électrolytiques ont été rapportées chez des patients traités par Unituxin. L'ionogramme sanguin doit être surveillé quotidiennement pendant le traitement par Unituxin.

#### Syndrome hémolytique et urémique atypique

Des cas de syndrome hémolytique et urémique en l'absence d'infection documentée ont été rapportés, entraînant une insuffisance rénale, des anomalies électrolytiques, une anémie et une hypertension. Des mesures doivent être mises en œuvre notamment pour contrôler les désordres hydro-électrolytiques, l'hypertension et l'anémie.

Apport en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Ce médicament n'est plus autorisé