

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 3,5 mg dinutuximabot tartalmaz.

17,5 mg dinutuximab 5 ml-es injekciós üvegenként.

A dinutuximab egér myeloma sejtvonalban (Sp2/0), rekombináns DNS-technológiával előállított humán/egér monoklonális kiméra antitest.

Ismert hatású segédanyag:

Mindegyik 5 ml-es injekciós üveg 17,2 mg nátriumot tartalmaz. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Unituxin olyan 12 hónap és 17 év közötti, magas kockázatú neuroblastomás betegek kezelésére javallott, akik korábban indukciós kemoterápiában részesültek, és legalább részleges terápiás választ mutattak, amelyet myeloablatív terápia és autológ őssejt-transzplantáció (ASCT) követett. Az Unituxint granulocita-macrophag kolónia stimuláló faktorról (GM-CSF), interleukin-2-vel (IL-2) és izotretinoinnal kombinálva alkalmazzák.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Unituxin kizárólag kórházi felhasználásra készült, alkalmazása az onkológiai kezelésekben jártas orvos felügyelete alatt kell, hogy történjen. Beadását olyan egészségügyi szakembernek kell végeznie, aki felkészült a súlyos allergiás reakciók kezelésére, beleértve az anaphylaxiás reakciót is, és olyan helyen, ahol az újraélesztéshez szükséges összes eszköz azonnal rendelkezésre áll.

Adagolás

Az Unituxin alkalmazása 5 kezelési ciklusban, napi 17,5 mg/m² adagban, intravénás infúzió formájában történik. Az 1., 3. és 5. ciklusban a 4-7. napokon alkalmazzák (az egyes ciklusok körülbelül 24 napig tartanak), a 2. és 4. ciklusban pedig a 8-11. napokon adják (az ciklusok körülbelül 28 napig tartanak).

A terápiás protokoll dinutuximabból, GM-CSF-ből, IL-2-ből és izotretinoinból áll, hat egymást követő ciklusban alkalmazva. A teljes adagolási rendet az 1. táblázat és a 2. táblázat vázolja.

1. táblázat: Az Unituxin, a GM-CSF és az izotretinoin adagolási ütemterve az 1., 3. és 5. ciklusban

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

¹ 1. Granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/nap, szubkután injekció (kifejezetten ajánlott) vagy 2 órán át tartó intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/nap, 10-20 órán át tartó intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

³ Izotretinoin: 12 kg-ot meghaladó testsúly esetén: 80 mg/m², szájon át alkalmazandó, naponta kétszer 160 mg/m²/nap teljes dózissal; 12 kg-os testsúlyig: 2,67 mg/kg szájon át alkalmazandó, naponta 5,33 mg/kg/nap teljes dózissal (a dózist a legközelebbi 10 mg-os értékig kell felkerekíteni).

2. táblázat: Az Unituxin és az IL-2 adagolási ütemterve a 2. és 4. ciklusban; az izotretinoin adagolási ütemterve a 2., 4. és 6. ciklusban.

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

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m²/nap folyamatos intravénás infúzióként alkalmazandó 96 órán át az 1. - 4. napokon, illetve 4,5 MIU/m²/nap a 8. - 11. napokon.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/nap, 10-20 órán át tartó intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

³ Izotretinoin: 12 kg-ot meghaladó testsúly esetén: 80 mg/m², szájon át alkalmazandó, naponta kétszer 160 mg/m²/nap teljes dózissal; 12 kg-os testsúlyig: 2,67 mg/kg szájon át alkalmazandó, naponta 5,33 mg/kg/nap teljes dózissal (a dózist a legközelebbi 10 mg-os értékig kell felkerekíteni).

Az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt nézze át a 3. táblázatban található, kötelezően megvizsgálandó kritériumok listáját.

3. táblázat: Klinikai kritériumok, amelyeket mindegyik Unituxin kezelési ciklus megkezdése előtt vizsgálni kell.

Központi idegrendszeri (KIR) toxicitás
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a KIR toxicitás 1. fokú nem lesz, vagy meg nem szűnik és/vagy a görcsrohamot nem sikerül megfékezni.
Májműködési zavar
Az első ciklus megkezdésének halasztása, amíg az alanin-aminotranszferáz-szint (ALT) nem csökken a normálérték felső határának ötszöröse alá. A 2-6. ciklus megkezdésének halasztása, amíg az ALT szintje nem csökken a normálérték felső határának tízszerese alá.
Thrombocytopenia
- A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a thrombocytaszám legalább a 20 000/µl-t eléri. - Amennyiben a betegnek KIR metasztázisa van, akkor a ciklus megkezdését el kell halasztani, és a thrombocytaszám legalább 50 000/µl értéken való fenntartásához thrombocyta transzfúziót kell adni.
Légzőszervi megbetegedések
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a nyugalmi dyspnoe megszűnik és/vagy a perifériás oxigénszaturáció szobalevegőn eléri legalább a 94%-ot.
Veseműködési zavar
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a kreatinin clearance vagy a glomerularis filtrációs ráta eléri legalább a 70 ml/min/1,73 m²-t.
Szisztémás fertőzés vagy sepsis
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a szisztémás fertőzés vagy a sepsis meg nem szűnik.

Leukopenia	
Az első ciklus megkezdésének halasztása, amíg az abszolút phagocytaszám legalább az 10 000/μl-t eléri.	

A fenti kritériumok mellett a beteg szív- és érrendszer funkciójának megvizsgálása után orvosi döntés szükséges.

Dózismódosítás

A 4. táblázat a dinutuximab, a GM-CSF-fel és az IL-2-vel kapcsolatos dózismódosítási iránymutatásokat tartalmazza. Ha a betegek ezen gyógyszerek megszakítási kritériumainak megfelelnek, akkor a kezelés a klinikai javallatnak megfelelően folytatódhat izotretinoinnal.

4. táblázat: Dózismódosítási iránymutatás a dinutuximab GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal kombinációban történő alkalmazása során felmerülő mellékhatások kezelésére.

Allergiás reakciók	
<i>1. vagy 2. fokú</i>	
Tünetek megjelenése	- Csökkentse az infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre. - Alkalmazzon szupportív kezelést (lásd 4.4 pont).
Megszűnés után	Állítsa vissza az infúzió sebességét az eredeti értékre. Ha a páciens nem tolerálja, csökkentse a sebességet 0,875 mg/m²/h értékre.
<i>3. vagy 4. fokú</i>	
Tünetek megjelenése	- Azonnal függessze fel a dinutuximab és az intravénás GM-CSF vagy IL-2 adását. - Alkalmazzon szupportív kezelést (lásd 4.4 pont).
Megszűnés után	- Ha a fenti intézkedések hatására a tünetek gyorsan megszűnnek, a dinutuximab infúzió sebessége visszaállítható 0,875 mg/m²/h értékre. - Másnapig ne folytassa a GM-CSF vagy az IL-2 adását. - A GM-CSF ciklusok esetén a következő naptól kezdve a GM-CSF dózis 50%-át alkalmazza, és ha a páciens tolerálja, a GM-CSF teljes dózisban adható ezen ciklus dinutuximab dózisának befejezése után. - Az IL-2 ciklusok esetén másnapról kezdve az IL-2 dózis 50%-át alkalmazza, és folytassa a ciklus fennmaradó részében. - Amennyiben a GM-CSF vagy az IL-2 adása során a tünetek visszatérnek, ne folytassa a GM-CSF vagy az IL-2 és a dinutuximab adását. - Ha a tünetek másnap megszűnnek, folytassa a dinutuximab adását a tolerált sebességgel, GM-CSF vagy IL-2 nélkül.
Kiújulás	- Ne folytassa a dinutuximab és a GM-CSF vagy az IL-2 adását azon a napon. - Ha a tünetek még aznap megszűnnek, másnap intenzív osztályon folytassa a premedikációt (lásd 4.4 pont).
Későbbi ciklusok	Tartsa fenn a tolerált dinutuximab infúziós sebességet a következő ciklusok során, GM-CSF-fel vagy IL-2-vel.
Anaphylaxia	
<i>3. vagy 4. fokú</i>	
	Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Kapilláris szivárgás szindróma	
<i>3. fokú (súlyos)</i>	
Tünetek megjelenése	- Függessze fel a dinutuximab és az intravénás GM-CSF vagy IL-2 adását. - Alkalmazzon szupportív kezelést (lásd 4.4 pont).
Megszűnés után	Állítsa vissza a dinutuximab infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre.

	Másnap állítsa vissza a GM-CSF vagy az IL-2 dózisát 50%-ra, a ciklus utolsó dinutuximab dózisáig.
Későbbi ciklusok	- Amennyiben a páciens tolerálja az 50%-os dózisú GM-CSF-et vagy IL-2-t, akkor kezdje ezzel a dózissal, és 0,875 mg/m²/h sebességű dinutuximab infúzióval. Ha ezt tolerálja, másnap emelje teljes dózissra a GM-CSF-et vagy IL-2-t. - Ha az 50%-os dózisú GM-CSF-et nem tolerálja a páciens, a GM-CSF ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon. - Ha az 50%-os dózisú IL-2-t nem tolerálja a páciens, akkor az IL-2 ciklus fennmaradó részében helyettesítse GM-CSF-fel.
4. fokú (életveszélyes)	
Tünetek megjelenése	- Ne folytassa a dinutuximab és a GM-CSF vagy az IL-2 adását az adott ciklusban. - Alkalmazzon szupportív kezelést (lásd 4.4 pont).
Későbbi ciklusok	- Amennyiben kapilláris szivárgás szindróma lépett fel az IL-2 ciklus során, helyettesítse GM-CSF-fel a fennmaradó IL-2 ciklusokban. - Ha a GM-CSF ciklus során kapilláris szivárgás szindróma lépett fel, akkor a következő GM-CSF ciklusokban csak dinutuximabot alkalmazzon.
Hyponatraemia	
4. fokú (életveszélyes) – < 120 mmol/l a megfelelő folyadékkezelés ellenére	
	Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Alacsony vérnyomás	
<i>A symptomaticus és/vagy systolés vérnyomás kisebb mint 70 Hgmm, vagy a csökkenés 15%-kal a kiindulási érték alatt van</i>	
Tünetek megjelenése	- Függessze fel a dinutuximab és az intravénás GM-CSF vagy IL-2 adását. - Alkalmazzon szupportív kezelést (lásd 4.4 pont).
Megszűnés után	- Állítsa vissza a dinutuximab infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre. - Ha a vérnyomás legalább 2 óráig stabil marad, folytassa a GM-CSF vagy az IL-2 adását. - Ha a vérnyomás a GM-CSF vagy az IL-2 adását követően legalább 2 óráig stabil marad, emelje a dinutuximab infúzió sebességét 1,75 mg/m²/h értékre.
Kiújulás	- Függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását. - Ha a vérnyomás stabilizálódott, állítsa vissza a dinutuximab infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre.
Megszűnés után	- Ha a vérnyomás stabil marad, akkor másnap állítsa vissza a GM-CSF vagy az IL-2 dózisát 50%-ra. - Kezdjen 50%-os dózisú GM-CSF-fel vagy IL-2-vel amikor dinutuximabot alkalmaz. Amennyiben a beteg tolerálja, a fennmaradó ciklusokban a teljes dózis eléréséig növelhető az adag. - Ha az 50%-os dózisú GM-CSF nem tolerálható, akkor a ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon. - Ha az 50%-os dózisú IL-2 nem tolerálható, akkor a ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon.
Későbbi ciklusok	- Kezdje el az 50%-os dózisú GM-CSF vagy IL-2 alkalmazását, ha a páciens tolerálja, másnaptól a teljes dózist alkalmazza. - Ha az 50%-os dózisú GM-CSF-et nem tolerálja a páciens, a GM-CSF ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon. - Ha az 50%-os dózisú IL-2 nem tolerálható, akkor az IL-2 ciklus fennmaradó részében helyettesítse GM-CSF-fel.
A szem neurológiai betegségei	

Kitágult pupilla lassú fényreflexszel	
Tünetek megjelenése	Függesse fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Megszűnés után	Adjon dinutuximabot 0,875 mg/m²/h sebességgel, és folytassa a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Kiújulás	A fennmaradó ciklusokban függesse fel a dinutuximab, a GM-CSF és az IL-2 adását.
Későbbi ciklusok	- Amennyiben a rendellenességek a következő ciklus előtt stabilak maradnak, vagy javulnak, adjon dinutuximabot 0,875 mg/m²/h sebességgel és teljes dózisú GM-CSF-et vagy IL-2-t. - Ha a beteg súlyosbodó tünetek nélkül tolerálja, akkor a következő ciklusokban a dinutuximabot 1,75 mg/m²/h sebességgel adja. - Ha a tünetek visszatérnek, ne folytassa a dinutuximab, a GM-CSF vagy az IL-2 adását a fennmaradó ciklusokban.
Szérumbetegség	
4. fokú (életveszélyes)	
	Véglegesen függesse fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Szisztémás fertőzés vagy sepsis	
3. vagy 4. fokú	
Tünetek megjelenése	A fennmaradó ciklusban ne folytassa a dinutuximab és a GM-CSF vagy az IL-2 adását.
Megszűnés után	Folytassa a következő tervezett dinutuximab és GM-CSF vagy IL-2 adásával.
Fájdalom	
4. fokú	
	Függesse fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Perifériás neuropathia	
2. fokú perifériás motoros neuropathia	
	Véglegesen függesse fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
3. fokú (szenzoros változások több mint 2 hétig, objektív motoros gyengeség) vagy 4. fokú	
	Függesse fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma	
	Véglegesen függesse fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.

Gyermekek és serdülők

Az Unituxin biztonságosságát és hatásosságát 12 hónapnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Az Unituxin nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában. 10 órán át tartó intravénás infúzióban kell beadni. Az infúzió kezdeti beadási sebessége 0,875 mg/m²/h, és 30 percig ezzel a sebességgel kell folytatni; ezután a sebesség növelhető 1,75 mg/m²/h értékre, és ha a beteg tolerálja, az infúzió hátralevő részében is ezzel a sebességgel folytatható. Az infúzió időtartama legfeljebb 20 órára meghosszabbítható az infúzió beadása alatti olyan reakciók minimalizálása érdekében (lásd 4.4 és 4.8 pont), amelyek nem reagálnak megfelelően más szupportív kezelésekre. Az infúzió adását 20 óra után még akkor is be kell fejezni, ha a teljes dózist ennyi idő alatt nem sikerül beadni.

A premedikációt minden infúzió megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (4. fokú).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Allergiás reakciók

Minden egyes dinutuximab infúzió beadása előtt 20 perccel antihisztamin premedikációt (pl. hidroxizin vagy difenhidramin) kell alkalmazni, intravénás injekció formájában. Az Unituxin infúzió adása során az antihisztamin gyógyszer ismétlődő alkalmazása szükség szerint 4-6 óránkénti ajánlott. A betegeknél az Unituxin infúzió befejezése után 4 órán át figyelni kell az infúziós reakciók okozta panaszokat és tüneteket.

A dinutuximab adása során az intravénásan alkalmazható epinefrinnek (adrenalin) és hidrokortizonnak azonnal elérhetőnek kell lennie a betegágy mellett az életveszélyes allergiás reakciók kezelése céljából. Az ilyen reakciók kezelése, beleértve az egyszeri hidrokortizon alkalmazását intravénás bolus formájában és az epinefrin alkalmazását intravénás bolus formájában, szükség szerint 3-5 percenként ajánlott, a klinikai válasznak megfelelően.

Az allergiás reakció súlyosságától függően az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy fel kell függeszteni a kezelést (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Kapilláris szivárgás szindróma

A kapilláris szivárgás szindróma kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha a dinutuximabot IL-2-vel együtt alkalmazzák. Ajánlott szájon át adható metolazon vagy intravénás furoszemid alkalmazása 6-12 óránként, szükség szerint. Szükség szerint kiegészítő oxigénkezelést, légzéstámogatást és albuminpótló terápiát kell alkalmazni a klinikai válasznak megfelelően.

A jellemző tünetek közé tartozik az alacsony vérnyomás, generalizált oedema, ascites, dyspnoe, tüdőoedema és akut veseelégtelenséghez kapcsolódó hypalbuminaemia és haemoconcentratio.

Fájdalom

Súlyos fájdalom (3. és 4. fokú) fordulhat elő, leggyakrabban az első 4 napos dinutuximab ciklus során, amely idővel megszűnik a következő ciklusokban.

Súlyos fájdalom esetén az Unituxin infúzió sebességét le kell csökkenteni 0,875 mg/m²/h értékre. Az Unituxin kezelést fel kell függeszteni, ha a fájdalom az infúzió sebességének csökkentése és a maximális szupportív kezelések ellenére sem megfelelően kontrollálható (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Minden dinutuximab infúzió előtt 20 perccel paracetamolt kell adni szájon át, és szükség szerint 4-6 óránként megismételni. Az IL-2-vel való együttes alkalmazásakor 4-6 óránkénti rendszeres adagolás javasolt. Tartós fájdalom esetén a paracetamol dózisa között 6 óránként ibuprofént kell adni szájon át. Ibuprofént nem szabad alkalmazni, ha thrombocytopenia, vérzés vagy veseműködési zavar mutatkozik.

Minden dinutuximab infúzió előtt opioid, például morfin-szulfát alkalmazása javasolt intravénás infúzió formájában, ezt a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 2 órán át folytatni kell. A dinutuximab infúzió adása közben a fájdalom kezelésére szükség szerint további opioid adása javasolt intravénás bolusban, legfeljebb 2 óránként egyszer. Ha a beteg a morfint nem tolerálja, akkor fentanil vagy hidromorfon alkalmazható.

Közvetlenül az egyes dinutuximab infúziók megkezdése előtt, 30 perccel keresztül intravénás lidokain infúziók alkalmazhatók (2 mg/kg mennyiség, 50 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatban), és ezt 1 mg/kg/h sebességgel folytatni lehet a kezelés befejezését követően, legfeljebb 2 órán át. A lidokain infúzió adását abba kell hagyni, ha a beteg szédül, perioralis zsibbadás vagy tinnitus lép fel.

A morfin premedikáció elkezdésekor gabapentin alkalmazható szájon át 10 mg/kg/nap dózisban. A fájdalom kezelése céljából a dózis később szükség szerint emelhető (akár a maximális 60 mg/kg/nap vagy 3600 mg/nap értékig).

Alacsony vérnyomás

Intravénás 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót (10 ml/kg) kell beadni egy óra alatt, közvetlenül a dinutuximab infúzió előtt. Alacsony vérnyomás esetén ez megismételhető, vagy intravénás albumin vagy vörösvértest-koncentrátum alkalmazható, ha ez klinikailag indokolt. Szükség esetén ajánlott vazopresszor terápiát is alkalmazni a megfelelő perfúziós nyomás helyreállítására.

A szem neurológiai betegségei

Szembetegségek előfordulhatnak, különösen ismételt ciklusok esetén (lásd 4.8 pont). Az elváltozások az idő múlásával általában megszűnnek. A kezelés megkezdése előtt a betegeknek szemészeti vizsgálaton kell átesniük, és a változásokat nyomon kell követni.

Májműködési zavar

Dinutuximab immunterápia során javasolt a májfunctio rendszeres ellenőrzése.

Szisztémás fertőzések

A betegek jellemzően centrális vénás kanüllel rendelkeznek, és annak következtében, hogy a korábbi autológ őssejt-transzplantáció miatt valószínűleg immunszupprimáltak, nagy az esélye a szisztémás fertőzés kialakulásának. A betegeknek nem lehet bizonyított szisztémás fertőzésük, és ha egyéb, azonosított fertőzés áll fenn, azt a kezelés megkezdése előtt meg kell szüntetni.

Laboratóriumi vizsgálati eltérések

Az Unituxin kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak szérumszint rendellenességekről (lásd 4.8 pont). Unituxin terápia során naponta ellenőrizni kell a szérumszinteket.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Beszámoltak haemolyticus uraemiás szindrómáról dokumentált fertőzések hiányában, amely veseelégtelenséget, szérumszint zavarokat, anaemiát és hipertenziót eredményezett. Szupportív intézkedéseket kell kezdeni, ide értve a hidrátsági állapot, az elektrolitszint eltérések, a hipertensio és az anaemia rendezését.

Nátrium bevitel

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes..

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az együttesen alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásának kockázata nem zárható ki.

Kortikoszteroidok

A dinutuximab terápiás hatásához szükséges immunaktiváció megzavarása miatt szisztémás kortikoszteroid gyógyszerek alkalmazása nem ajánlott.

Intravénás immunoglobulin

ASCT után az intravénás immunoglobulin alkalmazása nem ajánlott. Alkalmazását szükség esetén az ASCT utáni első 100 napra kell korlátozni, mivel az immunoglobulin megzavarhatja a dinutuximab-függő cellularis citotoxicitást. Nem adható immunoglobulin az egyes Unituxin ciklusok előtti két hétben és a ciklus befejezése után egy hétig.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Súlyos allergiás reakciók kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha a dinutuximabot IL-2-vel együtt alkalmazzák. Ezért elővigyázatosság szükséges, ha a gyógyszereket kombináltan alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A dinutuximab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Emiatt a gyógyszer alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem használnak fogamzásgátlást. Fogamzóképes korú nőknél az Unituxin kezelés felfüggesztését követően 6 hónapon keresztül fogamzásgátlás javasolt.

Szoptatás

Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódik az emberi anyatejbe. A dinutuximab metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az Unituxin alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A kezelés felfüggesztése és a szoptatás közötti ajánlott időköz 6 hónap.

Termékenység

A dinutuximab fertilitásra gyakorolt hatása emberi alkalmazás esetén nem ismert. Állatokban fertilitási vizsgálatokat nem végeztek; azonban hím és nőtény patkányok esetében a reprodukív szerveknél nem figyeltek meg káros hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Unituxin nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket..

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az 5. táblázat foglalja össze a négy klinikai vizsgálatban (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A és DIV-NB-201) dinutuximabbal kezelt, magas kockázatú neuroblastomás betegek (N=984) esetén jelentett mellékhatásokat. Mellékhatásként azok a nemkívánatos eseményeket vannak meghatározva, amelyek nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a dinutuximabbal, GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal kezelt csoportban az izotretinoinnal kezelt csoporthoz viszonyítva az ANBL0032 randomizált, kontrolllos, pivotális vizsgálatban, és amelyeknek megalapozott mechanisztikus kapcsolata van a dinutuximab kezeléssel. Az eredetileg jelentett kifejezéseket preferált kifejezéseként kódolták (a Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] terminológia használatával).

Az 5. táblázat azokat a gyógyszer-mellékhatásokat foglalja össze, amelyeket akkor jelentettek, amikor a dinutuximabot együtt alkalmazták GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal. Mivel a gyógyszert GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal kombinálva alkalmazzák, nehéz megállapítani ok-okozati összefüggést az egyes gyógyszerekhez tartozó mellékhatások kapcsán.

A leggyakrabban előforduló mellékhatások (a betegek több mint 30%-ánál), amelyeket a neuroblastoma vizsgálatok során jelentettek: alacsony vérnyomás (67%), fájdalom (66%), túlérzékenységi reakció (56%), láz (53%), csalánkiütés (49%), kapilláris szivárgás szindróma (45%), anaemia (45%), hypokalaemia (41%), csökkent thrombocytaszám (40%), hyponatraemia (37%), emelkedett alanin-aminotranszferáz szint (35%), csökkent lymphocytaszám (34%) és csökkent neutrophilszám (31%). További, allergiás válasza jellemző

mellékhatásokat is jelentettek, beleértve az anaphylaxiás reakciót (18%) és a bronchospasmust (4%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5. táblázat azokat a mellékhatásokat foglalja össze, amelyeket akkor jelentettek, amikor a dinutuximabot GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal együtt alkalmazták. A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint vannak megadva. A definiált gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ -< $1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ -< $1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákban a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat: Magas kockázatú neuroblastomás betegek dinutuximabbal és GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal kombinációban történő kezelése során előforduló mellékhatások.

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Eszközzel kapcsolatos fertőzés, fokozott fertőzési hajlam, bacteraemia, enterocolitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Lázzal járó neutropenia	Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció, túlérzékenységi reakció	Citokin felszabadulási szindróma	Szérumbetegség
Endokrin betegségek és tünetek			Hyperthyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hypophosphataemia, hypalbuminaemia, hyperglykaemia, csökkent étvágy	Hypomagnesaemia, acidosis, hypoglykaemia,	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Neuralgia, perifériás neuropathia, fejfájás	Posterior reversibilis encephalopathia szindróma
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Homályos látás, photophobia, mydriasis	Anisocoria
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia (sinus, pitvari, kamrai)		Pitvarfibrillatio, kamrai arrhythmia
Érbetegségek és tünetek	Kapilláris szivárgás szindróma, alacsony vérnyomás, magas vérnyomás		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Hypoxia, köhögés, dyspnoe	Bronchospasmus, tüdőoedema	Stridor, gégeoedema
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányás, hányinger	Székrekedés, a tápcsatorna alsó szakaszából eredő vérzés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Csalánkiütés, viszketés	Maculo-papulosus kiütés	
Vese- és húgyúti		Vizeletretentio,	Veseelégtelenség

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
betegségek és tünetek		proteinuria, haematuria	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, fájdalom ¹ , arcoedema	Perifériás oedema, hidegrázás, fáradtság, ingerlékenység, reakció az injekció helyén	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkent vérlemezkeszám, csökkent lymphocitaszám, fehérvérsejtszám csökkenése, csökkent neutrophilszám, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett alanin-aminotranszferáz	Emelkedett gamma-glutamiltanszferáz, emelkedett szérum kreatinin, megnövekedett testsúly	Pozitív haemokultúra

¹ Ide értendők a következő preferált kifejezések: hasi fájdalom, fájdalom a has felső részén, arthralgia, hátfájás, hólyagfájdalom, csontfájdalom, mellkasi fájdalom, arcfájdalom, ínyfájdalom, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom, myalgia, nyaki fájdalom, neuralgia, oropharyngealis fájdalom, végtagfájdalom és proctalgia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyógyszer fokozatos elvonásáról vagy alkalmazásának leállításáról a 4.2 pont nyújt tájékoztatást. Az egyes mellékhatások esetén elvégzendő teendőkről a 4.4 pont nyújt tájékoztatást.

Allergiás reakciók

Súlyos, az infúzióval kapcsolatos reakciók között volt arc- és felső légúti ödéma, dyspnoe, bronchospasmus, sípoló légzés, csalánkiütés és alacsony vérnyomás, amelyek olyan sürgős beavatkozást igényeltek, mint a vérnyomás támogatás, bronchodilatátor terápia, kortikoszteroidok, az Unituxin infúzió sebességének csökkentése, az infúzió megszakítása, vagy végleges leállítása. Az infúzióval kapcsolatos reakciók az Unituxin infúzió befejezéséhez viszonyítva általában 24 órán belül vagy 24 óra alatt történtek. Súlyos anaphylaxiás vagy allergiás reakciókról a betegek 14%-ánál számoltak be. Az átfedő jelek és tünetek miatt néhány esetben nem lehetett különbséget tenni az infúziós reakciók és a túlérzékenységi/allergiás reakciók között.

Kapilláris szivárgás szindróma

A kapilláris szivárgás szindróma nagyon gyakori mellékhatás volt (a betegek 45%-ánál), amely gyakrabban fordult elő az Unituxin és az IL-2 együttes beadásakor. A betegek 14%-nál súlyos volt (≥ 3 . fokozat).

Fájdalom

A fájdalom jellemzően az Unituxin infúzió adása alatt jelentkezett, leggyakrabban hasi fájdalom, generalizált fájdalom, végtagfájdalom, hátfájás, neuralgia, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom és ízületi fájdalom formájában; a betegek 41%-ának súlyos fájdalmai voltak. Minden egyes Unituxin dózis előtt fájdalomcsillapítót kell adni, ide értve az intravénás opioidokat is, és ezt az Unituxin infúzió befejezése utáni két órán át folytatni kell.

Perifériás szenzoros neuropathiáról a betegek 3%-ánál, perifériás motoros neuropathiáról pedig a betegek 2%-ánál számoltak be; a betegek kevesebb mint 1%-a tapasztalt súlyos perifériás neuropathiát.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Az Unituxin kezelésben részesült betegek legalább 25%-ánál fordult elő elektrolitzavar, többek között hyponatraemia és hypokalaemia.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Dinutuximab túladagolás eseteiről nem számoltak be. A klinikai vizsgálatokban előre meghatározott dóziszú dinutuximabot alkalmaztak 120 mg/m² (60 mg/m²/nap) értékig, a 4.8 pontban leírtakhoz hasonló mellékhatás profillal. Túladagolás esetén a betegeknek szorosan monitorozni kell a mellékhatások okozta panaszokat vagy tüneteket, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek; ATC kód: L01XC16

Hatásmechanizmus

A dinutuximab egy kiméra monoklonális antitest, amely egér variábilis nehéz- és könnyűlánc régiókból, valamint humán IgG1 nehéz lánc és kappa könnyű lánc konstans régióból áll. A dinutuximab specifikusan reagál GD2 ganglioziddal, amely fokozottan expresszálódik a neuroblastoma sejtek felszínén, és kis mértékben expresszálódik a normál humán neuronok, a perifériás fájdalomrostok és a bőr melanocyták felszínén.

Farmakodinámiás hatások

A dinutuximabról *in vitro* körülmények között kimutatták, hogy kötődik azokhoz a neuroblastoma sejtvonalakhoz, amelyek ismertén GD2-t expresszálnak. Továbbá kimutatták, hogy *in vitro* indukálja mind az antitest-függő celluláris citotoxicitást (ADCC) és a komplement-függő citotoxicitást (CDC). A dinutuximabról megállapították, hogy dózis-függően mediálja több neuroblastoma-sejtvonal lízisét, különösen humán effektor sejtek jelenlétében, mint a perifériás vér mononukleáris sejtek (PBMC) és a normál humán donorokból származó granulocyták. A granulocyták hatékonyabbnak bizonyultak a neuroblastoma sejteken történő dinutuximab függő citotoxicitás mediálásában, mint a PBMC-k, emellett fokozott sejtlízist figyeltek meg GM-CSF hozzáadása során. *In vivo* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy a dinutuximab akár önmagában, akár IL-2-vel kombinálva egerekben részlegesen gátolja a tumornövekedést. Az ADCC GM-CSF és IL-2 jelenlétében történő fokozódása szolgált bizonyítékkal arra, hogy ezek a citokinek a klinikai vizsgálatok során kombinálhatóak a dinutuximabbal.

A nem-klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a dinutuximab-indukált neurotoxicitás valószínűleg a mechanikai allodynia indukciójának tudható be, amely folyamat a dinutuximab és a perifériás idegrostok és/vagy myelin felszínén található GD2 antigén közötti kölcsönhatás eredménye.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ANBL0032 randomizált, kontrollos vizsgálat volt, amelynek során magas kockázatú neuroblastomás betegeknek a GM-CSF-fel, az IL-2-vel és az izotretinoinnal együtt alkalmazott dinutuximab hatását vizsgálták az önmagában alkalmazott izotretinoinhez viszonyítva. A magas kockázatú neuroblastomás betegek kiválasztása a betegek életkora (12 hónap felett) és a diagnosztizáláskori tumor stádiuma és/vagy a biológiai kockázati tényezők, mint a MYCN-amplifikáció jelenléte alapján történt.

A betegek életkora 11 hónap és 15 év közé esett, korábban legalább részlegesen reagáltak az indukciós kemoterápiára, amelyet ASCT és sugárkezelés követett. Az ASCT-t követően a 226 beteget véletlenszerűen vagy a hagyományos terápiás karra (6 ciklus izotretinoin kezelés) vagy a dinutuximab immunterápiás karra (5 ciklus dinutuximab váltakozva GM-CSF-fel és IL-2-vel kombinálva; egyidejűleg 6 ciklus izotretinoinnal kombinálva) osztották be. A dinutuximabot $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ egyenértékű dózisban alkalmazták az 1-5. ciklusban, 4 egymást követő napon (a 4. és 7. nap között). A GM-CSF-et $250 \text{ µg/m}^2/\text{nap}$ dózisban alkalmazták az 1., 3. és 5. ciklus során, és naponta adagolták 14 napon át. Az IL-2-t egyidejűleg alkalmazták folyamatos intravénás infúzió formájában a dinutuximabbal 4 napig a 2. és 4. ciklus első hetében $3,0 \text{ MIU/m}^2/\text{nap}$ dózisban, valamint a 2. és 4. ciklus második hetében $4,5 \text{ MIU/m}^2/\text{nap}$ dózisban. A kontroll- és a dinutuximab immunterápiás karon lévő, kezelés alatt álló betegek izotretinoint is kaptak szájon át 160 mg/m^2 dózisban (naponta kétszer, 80 mg/m^2 dózisban alkalmazva), mind a 6 ciklus utolsó 2 hetében.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által megállapított eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS) volt, amely definíció szerint lehet a relapszus első előfordulása, progresszív betegség, másodlagos rosszindulatú daganat vagy halál. Az elsődleges kezelésre szánt populáció (intent-to-treat, ITT) analízis javulást mutatott ki az eseménymentes túlélésben (EFS) a dinutuximab immunterápiás plusz izotretinoin csoportban a csak izotretinoinnal kezelt csoporthoz viszonyítva. Az eseménymentes túlélés (EFS) 2 éves becslései 66%-ot mutattak a dinutuximab immunterápiát plusz izotretinoint kapó betegek körében, szemben a csak izotretinoint kapó betegek esetében becsült 48%-kal (log rang-próba $p = 0,033$), habár az időközi elemzések előre meghatározott terve szerint ez a különbség nem érte el a formális statisztikai szignifikanciát. Ezenkívül az EFS analízis utáni 3 éves követés mellett másodlagos végpontként értékelték a teljes túlélést (overall survival, OS) is, és a véletlenszerűen besorolt ITT betegek között szignifikáns javulást mutattak ki a dinutuximab immunterápiás plusz izotretinoin csoportban a csak izotretinoinnal kezelt csoporthoz képest. A 3 éves becsült teljes túlélés 80%-volt a dinutuximab immunterápiás csoportban azoknál, akik izotretinoint is kaptak, összehasonlítva a csak izotretinoinnal kezelt csoporttal, ahol ez az érték 67%-volt (log rang-próba $p = 0,0165$). A hosszútávú teljes túlélést is kiértékelték az EFS analízis utáni 5 éves nyomon követést követően, és az továbbra is előnyt mutatott azon a betegek esetében, akik dinutuximab immunterápiás kezelést is kaptak, a csak izotretinoinnal kezelt csoporttal összehasonlítva. Az 5 éves becsült teljes túlélés 74%-volt a dinutuximab immunterápiás csoportban, összehasonlítva a csak izotretinoinnal kezelt csoporttal, ahol ez az érték 57%-volt (log rang-próba $p = 0,030$).

Az EFS és OS válasz szerinti alcsoportok értékelése során kimutatták, hogy azoknak a betegeknek esetleg nem származott előnyük a dinutuximab immunterápiából, akiknél minimális reziduális betegség, illetve DNS hiperploidia állt fent, és akik csontvelőátültetésen (purging) estek át.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetén, itt is fennáll az immunogenitás lehetősége. 409 olyan beteg adataiból, akik neuroblastoma vizsgálatokban vettek részt, és mintákat bocsátottak rendelkezésre a humán kiméra-ellenes antitestek (human anti-chimeric antibody, HACA) meghatározására, megállapították, hogy 71 esetben (17%) alakult ki kötődő antitest és 15 esetben (4%) alakult ki neutralizáló antitest válasz. A HACA betegeknél a dinutuximab plazmakoncentrációja, különösen a mélyponti vérszintek, tendenciózusan alacsonyabb volt. Ezen antitestek és az allergiás reakciók kialakulása között nem volt nyilvánvaló összefüggés.

Az antitestképződés előfordulási gyakorisága nagymértékben függ a vizsgálat érzékenységétől és specificitásától, emiatt a dinutuximab elleni antitestek és más készítmények elleni antitestek előfordulási gyakoriságainak összehasonlítása félrevezető lehet.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a neuroblastomás gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Unituxin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

A dinutuximab farmakokinetikáját az Unituxin GM-CSF-fel, IL-2-vel, és izotretinoinnal kombinációban történő alkalmazására vonatkozó klinikai vizsgálatban értékelték. Ebben a vizsgálatban 27 magas kockázatú neuroblastomás beteg (életkor: $3,9 \pm 1,9$ év) kapott 5 ciklus Unituxin kezelést $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ dózisban intravénás infúzió formájában 28 naponta, 10-20 órán át, 4 egymást követő napon. A 4. infúzió után megfigyelt maximális plazmakoncentráció középértéke ($\pm$ statisztikai eltérés) $11,5 (\pm 2,3) \text{ } \mu\text{g/ml}$ volt. Populációs farmakokinetikai elemzés során az eloszlási térfogat geometriai átlagát dinamikus egyensúlyi állapotban $5,2 \text{ l}$ -re becsülték.

Biotranszformáció

A dinutuximab egy fehérje, amelynek a feltételezett metabolikus útvonala a mindenhol előforduló fehérjebontó enzimek hatására zajló kisméretű peptidekké és különálló aminosavakká történő bomlás. Klasszikus biotranszformáció vizsgálatokat nem végeztek.

Elimináció

A geometriai clearance középértékét $0,025 \text{ l/h}$ -ra becsülték, amely a testmérettel együtt nőtt. A becsült terminális felezési idő $10 (+ 6)$ nap volt.

Az összes rendelkezésre álló klinikai adattal elvégzett populációs farmakokinetikai elemzés arra utal, hogy a dinutuximab diszpozícióját nem változtatja az életkor, a rassz, a nem, az együttesen szedett gyógyszerek (IL-2, GM-CSF), sem a kapilláris szivárgás szindróma, illetve a vese- vagy májelégtelenség. Azonban a HACA jelenléte úgy tűnik, hogy körülbelül 60%-kal növeli a dinutuximab clearance értékét.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxikológia

A dinutuximabot (vagy murin monoklonális antitest 14.18-at) egereknek, nyulaknak, patkányoknak és kutyáknak adták be egyszeri vagy ismételt dózisú kezelésként, és ezek a dózisok meghaladták a klinikailag alkalmazott dózisokat. A figyelemre érdemes megállapítások között szerepeltek a kezeléssel összefüggő mellékhatások (mint centrolobularis pangás, kóros sejtosztódás, hepatocellularis nekrosis és pericentralis véna/interlobularis fibrosis) megjelenése a patkányok májában, amelyek a keringési zavarokkal és változásokkal összefüggő fokozott haemopoiesisre utalhatnak (magas reticulocytá arány és/vagy thrombocytaszám, a haemopoetikus sejtek fokozott cellularitása a femoralis és sternalis csontvelőben, és/vagy extramedullaris haemopoiesis a májban és a lépben). Megjegyezték, hogy ezen elváltozások súlyossága nagyon enyhe vagy enyhe volt, és az adagolás felfüggesztését követően a változások megszűntek vagy erre irányuló tendenciát mutattak. Központi idegrendszeri toxicitás klinikai tüneteit nem figyelték meg.

Farmakológiai biztonságosság

A dinutuximabot közönséges makákóknak adták be, és a cardiovascularis rendszeren fejtett ki hatást közepes fokú vérnyomás- és szívfrekvencia emelkedés formájában (előbbi három állatból egyet, utóbbi három állatból kettőt érintett). Az EKG paraméterekre vagy a légzőszervrendszerre rendszerre gyakorolt közvetlen hatásokat nem figyelték meg.

Egyéb

Nem végeztek olyan nem-klinikai vizsgálatokat, amelyek azt értékelték volna, hogy a dinutuximab rendelkezik-e lehetséges karcinogénitási, genotoxicitási vagy fejlődési és reprodukciós toxicitási hatással. Hím és nőstény patkányoknál a dinutuximab alkalmazása nem járt a reproduktív szervekre gyakorolt

mellékhatásokkal, pedig a klinikainál megfigyeltnél 60-szor magasabb expozíciót alkalmaztak.

A hagyományos vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Ezek a vizsgálatok alátámasztják a dinutuximab jelenlegi adagolási rendjét, a 17,5 mg/m²/nap dózisban alkalmazást négy egymást követő napon, öt havi ciklus során.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Poliszorbát 20 (E 432)
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

18 hónap

Hígított oldat

A felhasználásra előkészített készítmény fizikai és kémiai stabilitását igazolták, amennyiben a tárolás szobahőmérsékleten (25°C alatt) történt, és 24 órán beüli felhasználták..

A készítményt mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás, feloldás, hígítás módszere nem zárja ki eleve a mikrobiális szennyeződés kockázatait. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a injekciós üveget tartsa a dobozában..

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Áttetsző, I-es típusú, brómbutil gumidugós üveg injekciós üveg, alumínium védőkoronggal ellátva, amely 5 ml koncentrátumot tartalmaz oldatos infúzióhoz.

Kartondobozonként egy injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A beteg adagjához (lásd 4.2 pont) szükséges Unituxin koncentrátum oldatos infúzió pontos mennyiségét 100 ml-es zsákban lévő 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzió kell hozzáadni.

A szükséges dinutuximab térfogatot fel kell szívni, és a 100 ml-es zsákban lévő 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióba kell fecskendezni. Az oldatot óvatos felfordítással kell összekeverni.

A hígítást aseptikus körülmények között kell elvégezni. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. A hígítás utáni eltarthatóságról a 6.3 pontban található információ. A hígított oldatos infúziót az elkészítéstől számított 24 órán belül fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

Tel.: +44 (0)1932 664884
Fax: +44 (0)1932 573800
E-mail: druginfo@unither.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1022/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

United Therapeutics Corporation
1040 Spring Street
Silver Spring, Maryland 20910
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet. Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő hat hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107C cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- Ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Leírás	Lejárat napja
Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A magas kockázatú neuroblastomás betegeknél alkalmazott dinutuximab hosszú távú biztonságosságának értékelése céljából (beleértve a központi és perifériás idegrendszeri hatásokat, a szervi dysfunctio gyakoriságát, a növekedésre és az endokrin fejlődésre gyakorolt hosszú távú hatásokat, a halláscsökkenést, cardiotoxicitást és túlélési adatokat) a kérelmező köteles lefolytatni egy biztonságossági nyilvántartásba vételt, és annak eredményeit benyújtani. A vizsgálati protokollt a végrehajtó bizottság döntését követő 3 hónapon belül be kell nyújtani. A klinikai vizsgálati jelentés benyújtási határideje:	2029. 06.
PASS: Az Unituxin biztonságosságának és immunogenitásának, illetve gyógyszer-expozícióra gyakorolt hatásának jobb jellemzése érdekében a kérelmező köteles lefolytatni egy biztonságossági vizsgálatot és annak eredményeit benyújtani. A klinikai vizsgálati jelentés benyújtási határideje:	2018. 12.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomból hozatalengedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
dinutuximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 3,5 mg dinutuximabot tartalmaz.
17,5 mg dinutuximab 5 ml-es injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin
Poliszorbát 20
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg
17,5 mg/5 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey, Surrey KT16 9FG

Nagy Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1022/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Unituxin 3,5 mg/ml steril koncentrátum
dinutuximab
Hígítás után intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

17,5 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz dinutuximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Esetenként előfordulhat, hogy a gyógyszert kapó fiatal olvassa a betegtájékoztatót, de általában a szülők vagy gondviselők fogják. Ennek ellenére a betegtájékoztató mindvégig az 'Ön' személyes névmást és szóalakjait használja.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Unituxin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Unituxin alkalmazása előtt
3. Hogyan kapja az Unituxint?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Unituxint tárolni?
6. A csomag tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Unituxin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Unituxin?

Az Unituxin egy rákellenes gyógyszer, mely dinutuximab hatóanyagot tartalmaz. Ez a „monoklonális antitestek” nevű gyógyszercsoportba tartozik. A hatóanyag ugyanúgy fejti ki hatását, mint a szervezetben természetesen képződő ellenanyagok. Segítenek az immunrendszernek célba venni bizonyos sejteket, például a rákos sejteket, azáltal, hogy azokhoz kötődnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Unituxin?

Az Unituxin-t 12 hónapos kortól a csecsemők és 17 éves korig a gyermekek és serdülők magas kockázatú neuroblasztómájának kezelésére alkalmazzák.

A neuroblasztóma egyfajta rák, amely a szervezetben előforduló rendellenes idegsejtekből fejlődik ki. Egyes neuroblasztómákat 'magas kockázatúnak' minősítenek, ha a rák szétterjedt a szervezet különböző részeibe, és bizonyos típusú sejteket tartalmaz. A magas kockázatú neuroblasztómák nagyobb valószínűséggel jelennek meg újra a kezelés után.

A rák kiújulási kockázatának csökkentése érdekében az Unituxint a kezelés utolsó szakaszában adják, hogy meg lehessen szüntetni a kemoterápiára, műtéti beavatkozásra és autológ (a donor maga a beteg) vérsajt-transzplantációra kedvezően reagáló rák nyomán kis mértékben esetleg még jelenlevő betegséget.

Hogyan fejti ki hatását az Unituxin?

Az Unituxin felismeri, és hozzákötődik a cél-sejtfelszínhez, az úgynevezett „GD2”-höz. A GD2 a

neuroblasztóma sejtek felületén található. Amikor az Unituxin hozzákötődik a tumorsejteken lévő GD2-höz, a beteg immunrendszere elkezd megtámadni és megölni ezeket a sejteket.

Az Unituxinról kimutatták, hogy késlelteti a betegség előrehaladását vagy visszatérését, illetve növeli a túlélést.

2. Tudnivalók az Unituxin alkalmazása előtt

Ne használjon Unituxint, ha:

- allergiás a dinutuximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Amennyiben bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák önnek a dinutuximabot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Unituxin alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- korábban már voltak görcsrohamai (konvulziók);
- májbetegsége van;
- laboratóriumi eredmények alapján az Ön vérében a fehérvérsejtek vagy a vörösvérsejtek száma alacsony;
- légzési nehézségei vannak, például nyugalmi állapotban jelentkező légszomj;
- vesebetegsége van;
- bármilyen fertőzése van.

Amennyiben a felsoroltak közül bármelyik fennáll az Ön esetén (vagy e tekintetben bizonytalan), az Unituxin kezelés megkezdése előtt tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A következőket tapasztalhatja, amikor először kap Unituxint, illetve a kezelés során:

- **Allergiás reakciók, amelyek súlyosak lehetnek (anafilaxiás reakciók) vagy az infúzióval szembeni egyéb reakciók** – Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzió közben vagy azután bármilyen reakciót észlel. Ezek meglehetősen gyakoriak (a betegek több mint 10%-át érintik). Az allergiás reakció jelei lehetnek a következők: bőrkiütés, csalánkiütés, az arc vagy torok duzzanata, szédülés, gyors szívverés vagy szívdobogás, légszomj és légzési nehézség, láz, hányinger, ízületi fájdalmak. A gyógyszer adagolása során szorosan megfigyelés alatt fogják tartani, hogy jelentkeznek-e ilyen tünetek. Antihisztamin-tartalmú gyógyszert is fog kapni, amely segít megelőzni az allergiás reakciókat.
- **Kapilláris szivárgás szindróma** – a vér alkotóelemeinek a kis véredények falán keresztüli szivárgása miatt – ez a végtagjaiban és szervezete más részeiben gyors duzzanatot, vérnyomása gyors zuhanását, szédülést és légzési nehézségeket okozhat.
- **Fájdalom** – tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen fájdalma van. Nagyon gyakran előfordul a kezelés során (a betegek több mint 10%-át érinti). Fájdalmait megelőzése és csökkentése érdekében fájdalomcsillapítókat fog kapni (pl. paracetamol, ibuprofén és morfium). A fájdalomról, mint mellékhatásról további információkat talál a 4. pontban.
- **Alacsony vérnyomás** – szédülést vagy gyengeségérzetet okozhat
- **Látással kapcsolatos problémák** – Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a szemével kapcsolatos bármilyen problémát vagy látászavart észlel.
- **Vérmérgezés** – tájékoztassa kezelőorvosát, ha lázat, hidegrázást észlel, vagy gyengének érzi magát, esetleg szédül.
- **Idegrendszeri problémák** – a kezek, a lábak, a lábszárak vagy a karok zsibbadását, bizsergését vagy égető érzését, csökkent érzékelést vagy végtaggyengeséget tapasztalhat (perifériás neuropátia).

Az ismert mellékhatások teljes listáját lásd a 4. pontban.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Miközben ezt a gyógyszert kapja, kezelőorvosa vérvizsgálatokat és szemvizsgálatokat végezhet

Egyéb gyógyszerek és az Unituxin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez vonatkozik a vény nélkül kapható gyógyszerekre, köztük a gyógynövény-készítményekre is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a közelmúltban a következő kezelések valamelyikében részesült:

- 'kortikoszteroidoknak' nevezett gyógyszerek – ezek befolyásolhatják immunrendszere aktivitását, ami az Unituxin működése szempontjából fontos;
- 'intravénás immunglobulin' – ilyen típusú gyógyszereket az Unituxin kezelést megelőző két hétben és a kezelés befejezését követően legalább egy hétig nem kaphat.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik fennáll az Ön esetében (vagy nem biztos benne), az Unituxin kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Terhesség

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.
- A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha előfordulhat, hogy teherbe esik, és nem használ fogamzásgátlást.
- A gyógyszerrel történt kezelést követő 6 hónapban fogamzásgátlás javasolt.

Szoptatás

- A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön szoptat.
- Az Unituxin kezelés alatt nem szoptathat. Ennek magyarázata, hogy nem ismeretes, vajon a gyógyszer átkerülhet-e az anyatejbe. A kezelés felfüggesztése és a szoptatás közötti ajánlott időköz 6 hónap.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Unituxinnak számos mellékhatása van, amelyek befolyásolják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Unituxin nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az Unituxint?

Az Unituxint kórházi tartózkodása alatt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja önnek beadni. A beadás az egyik vénájába történő becsepegtetéssel történik (intravénás infúzió).

Az Unituxint három másik gyógyszerrel együtt alkalmazzák:

- izotretinoin;
- GM-CSF;
- IL-2.

Ezeket a gyógyszereket hat ciklusban fogja kapni. Mindegyik ciklus egy hónapig tart. Nem minden ciklusban kapja majd az összes gyógyszert.

Mennyi Unituxint adnak be?

Az Unituxint a hat ciklus közül ötben kapja. A javasolt dózis 17,5 mg/m². Kezelőorvosa az Ön testfelszíne alapján fogja meghatározni a dózist.

Az 1., 3. és 5. ciklusban (hónapokban)

- Unituxint kap az egyik vénájába csepegtetve – naponta kb. 10 órán keresztül, négy napon át.
- GM-CSF-t fog kapni vagy a bőr alá beadott injekció formájában vagy intravénásan, 14 napig naponta.
- Az egyes ciklusok utolsó 14 napján izotretinoint fog kapni szájon át.

A 2. és 4. ciklusban (hónapokban)

- Unituxint kap az egyik vénájába csepegtetve – naponta kb. 10 órán keresztül, négy napon át.
- IL-2-t fog kapni valamelyik vénájába csepegtetve – négy egymás utáni napon (folyamatos infúzió) –, az egyes ciklusok első hetének első négy napján és a második hét első négy napján.
- Az egyes ciklusok utolsó 14 napján izotretinoint fog kapni szájon át.

A 6. ciklusban (hónapban)

- Csak izotretinoint fog kapni, szájon át.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrzi Önt az infúzió közben és azután. A mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében kezelőorvosa az Unituxin beadási idejét akár 20 órára is növelheti. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez, a GM-CSF-fel, IL-2-vel vagy izotretinoinnal együtt alkalmazott gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következőket észleli:

- Bármilyen allergiás reakció vagy egyéb reakció az injekció helyén – a tünetek a következők lehetnek: bőrkíütés, csalánkiütés, az arc vagy torok duzzanata, szédülés, gyors szívverés vagy szívdobogás, légszomj és légzési nehézség, láz, hányinger, ízületi fájdalmak.
- A végtagok és szervek más részeinek gyors duzzanata, a vérnyomás gyors zuhanása, szédülés és légzési nehézségek (kapilláris szivárgás szindróma).
- Bármilyen, tehát hasi, torok-, mellkas-, arc-, lábfej-, végtag- (pl. zsibbadás, bizsergés vagy égető érzés), hát-, nyak-, ízületi, csont-, izom-, száj-, szem-, nemi szervi fájdalom.

A felsoroltak nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek).

Amennyiben a felsorolt tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Egyéb mellékhatások, amelyeket a gyógyszer alkalmazásakor tapasztalhat:

Nagyon gyakori mellékhatások (a betegek több mint 10%-át érinthetik):

- köhögés;
- viszketés;
- étvágytalanság;
- hasmenés, hányás;
- alacsony vérnyomás, ami szédülést vagy gyengeségérzetet okozhat, vagy magas vérnyomás;
- kóros vérvizsgálati eredmények, pl. alacsony thrombocytaszám, alacsony vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám, alacsony albuminszint (amely duzzanatot, gyengeség- és fáradtságérzetet okozhat),

kóros májfunkció, alacsony kálium-, nátrium-, kalcium- és foszfátszint vagy magas vércukorszint.

Gyakori mellékhatások (a betegek tizedét érinthetik):

- súlycsökkenés, súlygyarapodás;
- hidegrázás;
- fejfájás;
- fáradtság, ingerlékenység;
- székrekedés, véres széklet;
- idegkárosodás testszerte, amely befolyásolhatja a mozgást;
- homályos látás, a szem érzékenysége a fényre, kitágult pupillák;
- vizeleti képtelenség, véres vagy fehérrjét tartalmazó vizelet;
- magasabb fertőzési kockázat, különösen a gyógyszer beadásához használt gépektől, vérmérgezés vagy belfertőzések;
- bőrproblémák az injekció beadásának helyén, piros kiütés kis dudorokkal;
- kóros vérvizsgálati eredmények, pl. alacsony magnézium-, vércukorszint, magas sav- vagy kreatininszint.

Nem gyakori mellékhatások (a betegek akár 1 százalékát érinthetik):

- eltérő tágasságú pupillák;
- folyadék a tüdőkben vagy a tüdők körül;
- veseelégtelenség;
- pajzsmirigy túlműködés;
- szérumbetegség – az allergiához hasonló betegség;
- duzzanat az agy hátsó részén (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma) – lehetséges tünetei: magas vérnyomás, fejfájás, görcsrohamok, a látásban vagy a viselkedésben bekövetkező változások, álmoság vagy fáradtság érzése.
- atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS) – ez a betegség a vérképző rendszert és a vesét érinti; lehetséges tünetei: megfázáshoz hasonló, nem enyhülő tünetek, zavartság, levertség, étvágytalanság vagy sötét vizelet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Unituxint tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtve (2°C-8°C) tárolandó és szállítandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében a injekciós üveget tartsa a dobozában.

A felhasználásra kész állapotban lévő készítmény kémiai és fizikai stabilitását környezeti hőmérsékleten (25°C alatt) igazolták. Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az oldatban szilárd részecskéket lát vagy az oldat elszíneződését tapasztalja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét,

hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Unituxin?

- A készítmény hatóanyaga a dinutuximab. 17,5 mg dinutuximab 5 ml-es injekciós üvegenként. A koncentrátum milliliterenként 3,5 mg dinutuximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hisztidin, poliszorbát 20 (E 432) nátrium-klorid, és injekcióhoz való víz. A nátriummal kapcsolatos további információkért lásd a 2. pontot.

Milyen az Unituxin külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Unituxin tiszta, színtelen infúziós oldat, átlátszó, üveg injekciós üvegbe töltve. Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

<----->

Adagolás és alkalmazás

Az Unituxin kizárólag kórházi felhasználásra készült, alkalmazása az onkológiai kezelésekben jártas orvos felügyelete alatt kell, hogy történjen. Beadását olyan egészségügyi szakembernek kell végeznie, aki felkészült a súlyos allergiás reakciók kezelésére, beleértve az anaphylaxiás reakciót is, és olyan helyen, ahol az újraélesztéshez szükséges összes eszköz azonnal rendelkezésre áll.

Adagolás

Az Unituxin alkalmazása 5 kezelési ciklusban, napi 17,5 mg/m² adagban, intravénás infúzió formájában történik. Az 1., 3. és 5. ciklusban a 4. - 7. napokon alkalmazzák (az egyes ciklusok körülbelül 24 napig tartanak), a 2. és 4. ciklusban pedig a 8. - 11. napokon adják (az ciklusok körülbelül 28 napig tartanak).

A terápiás protokoll dinutuximabból, GM-CSF-ből, IL-2-ből és izotretinoinból áll, hat egymást követő ciklusban alkalmazva. A teljes adagolási rendet az 1. táblázat és a 2. táblázat vázolja.

1 táblázat: Az Unituxin, a GM-CSF és az izotretinoin adagolási ütemterve az 1., 3. és 5. ciklusban

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

¹ 1. Granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF): 250 µg/m²/nap, szubkután injekció (kifejezetten ajánlott) vagy 2 órán át tartó intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/nap, 10 – 20 órán át tartó intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

³ Izotretinoin: 12 kg-ot meghaladó testsúly esetén: 80 mg/m², szájon át alkalmazandó, naponta kétszer 160 mg/m²/nap teljes dózissal; 12 kg-os testsúlyig: 2,67 mg/kg szájon át alkalmazandó, naponta 5,33 mg/kg/nap teljes dózissal (a dózist a legközelebbi 10 mg-os értékig kell felkerekíteni).

2 táblázat: Az Unituxin és az IL-2 adagolási ütemterve a 2. és 4. ciklusban; az izotretinoin adagolási ütemterve a 2., 4. és 6. ciklusban.

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

¹ Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m²/nap folyamatos intravénás infúzióként alkalmazandó 96 órán át az 1. - 4. napokon, illetve 4,5 MIU/m²/nap a 8. - 11. napokon.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/nap, 10–20 órán át tartó intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

³ Izotretinoin: 12 kg-ot meghaladó testsúly esetén: 80 mg/m², szájon át alkalmazandó, naponta kétszer 160 mg/m²/nap teljes dózissal; 12 kg-os testsúlyig: 2,67 mg/kg szájon át alkalmazandó, naponta 5,33 mg/kg/nap teljes dózissal (a dózist a legközelebbi 10 mg-os értékig kell felkerekíteni).

Az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt nézze át a 3. táblázatban található, kötelezően megvizsgálandó kritériumok listáját.

3 táblázat: Klinikai kritériumok, amelyeket mindegyik Unituxin kezelési ciklus megkezdése előtt vizsgálni kell.

Központi idegrendszeri (KIR) toxicitás
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a KIR toxicitás 1. fokú nem lesz, vagy meg nem szűnik és/vagy a görcsrohamot nem sikerül megfékezni.
Májműködési zavar
Az első ciklus megkezdésének halasztása, amíg az alanin-aminotranszferáz-szint (ALT) nem csökken a normálérték felső határának ötszöröse alá. A 2–6. ciklus megkezdésének halasztása, amíg az ALT szintje nem csökken a normálérték felső határának tízszerese alá.
Thrombocytopenia
- A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a thrombocytaszám legalább a 20000/µl-t eléri. - Amennyiben a betegnek KIR metasztázisa van, akkor a ciklus megkezdését el kell halasztani, és a thrombocytaszám legalább 50000/µl értéken való fenntartásához thrombocyta transzfúziót kell adni.
Légzőszervi megbetegedések
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a nyugalmi dyspnoe megszűnik és/vagy a perifériás oxigénszaturáció szobalevegőn eléri legalább a 94%-ot.
Veseműködési zavar
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a kreatinin clearance vagy a glomeruláris filtrációs ráta eléri legalább a 70 ml/min/1,73 m²-t.
Szisztémás fertőzés vagy szepszis
A ciklus megkezdésének halasztása, amíg a szisztémás fertőzés vagy a szepszis meg nem szűnik.
Leukopenia
Az első ciklus megkezdésének halasztása, amíg az abszolút phagocytaszám legalább az 1000/µl-t eléri.

A fenti kritériumok mellett a beteg szív-és érrendszeri funkcióinak megvizsgálása után orvosi döntés szükséges.

Dózismódosítás

A 4. táblázat a dinutuximabbal, a GM-CSF-fel és az IL-2-vel kapcsolatos dózismódosítási iránymutatásokat tartalmazza. Ha a betegek ezen gyógyszerek megszakítási kritériumainak megfelelnek, akkor a kezelés a klinikai javallatnak megfelelően folytatódhat izotretinoinnal.

4 táblázat: Dózismódosítási iránymutatás a dinutuximab GM-CSF-fel, IL-2-vel és izotretinoinnal kombinációban történő alkalmazása során felmerülő mellékhatások kezelésére.

Allergiás reakciók	
1. vagy 2. fokú	
Tünetek megjelenése	• Csökkentse az infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre. • Alkalmazzon szupportív kezelést.
Megszűnés után	• Állítsa vissza az infúzió sebességét az eredeti értékre. Ha a páciens nem tolerálja, csökkentse a sebességet 0,875 mg/m²/h értékre.
3. vagy 4. fokú	
Tünetek megjelenése	• Azonnal függessze fel a dinutuximab és az intravénás GM-CSF vagy IL-2 adását. • Alkalmazzon szupportív kezelést.
Megszűnés után	• Ha a fenti intézkedések hatására a tünetek gyorsan megszűnnek, a dinutuximab infúzió sebessége visszaállítható 0,875 mg/m²/h értékre. • Másnapig ne folytassa a GM-CSF vagy az IL-2 adását. • A GM-CSF ciklusok esetén a következő naptól kezdve a GM-CSF dózis 50%-át alkalmazza, és ha a páciens tolerálja, a GM-CSF teljes dózisban adható ezen ciklus dinutuximab dózisának befejezése után. • Az IL-2 ciklusok esetén másnaptól kezdve az IL-2 dózis 50%-át alkalmazza, és folytassa a ciklus fennmaradó részében. • Amennyiben a GM-CSF vagy az IL-2 adása során a tünetek visszatérnek, ne folytassa a GM-CSF vagy az IL-2 és a dinutuximab adását. • Ha a tünetek másnap megszűnnek, folytassa a dinutuximab adását a tolerált sebességgel, GM-CSF vagy IL-2 nélkül.
Kiújulás	• Ne folytassa a dinutuximab és a GM-CSF vagy az IL-2 adását azon a napon. • Ha a tünetek még aznap megszűnnek, másnap intenzív osztályon folytassa a premedikációt.
Későbbi ciklusok	• Tartsa fenn a tolerált dinutuximab infúziós sebességet a következő ciklusok során, GM-CSF-fel vagy IL-2-vel.
Anaphylaxia	
3. vagy 4. fokú	
	• Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Kapilláris szivárgás szindróma	
3. fokú (súlyos)	
Tünetek megjelenése	• Függessze fel a dinutuximab és az intravénás GM-CSF vagy IL-2 adását. • Alkalmazzon szupportív kezelést.
Megszűnés után	• Állítsa vissza a dinutuximab infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre. • Másnap állítsa vissza a GM-CSF vagy az IL-2 dózisát 50%-ra, a ciklus utolsó dinutuximab dózisáig.
Későbbi ciklusok	• Amennyiben a páciens tolerálja az 50%-os dózisú GM-CSF-et vagy IL-2-t, akkor kezdje ezzel a dózissal, és 0,875 mg/m²/h sebességű dinutuximab infúzióval. Ha ezt tolerálja, másnap emelje teljes dózissra a GM-CSF-et vagy IL-2-t.

	- Ha az 50%-os dózisé GM-CSF-et nem tolerálja a páciens, a GM-CSF ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon. - Ha az 50%-os dózisé IL-2-t nem tolerálja a páciens, akkor az IL-2 ciklus fennmaradó részében helyettesítse GM-CSF-fel.
4. fokú (életveszélyes)	
Tünetek megjelenése	- Ne folytassa a dinutuximab és a GM-CSF vagy az IL-2 adását az adott ciklusban. - Alkalmazzon szupportív kezelést.
Későbbi ciklusok	- Amennyiben kapilláris szivárgás szindróma lépett fel az IL-2 ciklus során, helyettesítse GM-CSF-fel a fennmaradó IL-2 ciklusokban. - Ha a GM-CSF ciklus során kapilláris szivárgás szindróma lépett fel, akkor a következő GM-CSF ciklusokban csak dinutuximabot alkalmazzon.
Hyponatraemia	
4. fokú (életveszélyes) – < 120 mmol/l a megfelelő folyadékkezelés ellenére	
	Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Alacsony vérnyomás	
A szimptomatikus és/vagy szisztolés vérnyomás kisebb mint 70 Hgmm, vagy a csökkenés 15%-kal a kiindulási érték alatt van	
Tünetek megjelenése	- Függessze fel a dinutuximab és az intravenás GM-CSF vagy IL-2 adását. - Alkalmazzon szupportív kezelést.
Megszűnés után	- Állítsa vissza a dinutuximab infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre. - Ha a vérnyomás legalább 2 óráig stabil marad, folytassa a GM-CSF vagy az IL-2 adását. - Ha a vérnyomás a GM-CSF vagy az IL-2 adását követően legalább 2 óráig stabil marad, emelje a dinutuximab infúzió sebességét 1,75 mg/m²/h értékre.
Kiújulás	- Függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását. - Ha a vérnyomás stabilizálódott, állítsa vissza a dinutuximab infúzió sebességét 0,875 mg/m²/h értékre.
Megszűnés után	- Ha a vérnyomás stabil marad, akkor másnap állítsa vissza a GM-CSF vagy az IL-2 dózisát 50%-ra. - Kezdjen 50%-os dózisé GM-CSF-fel vagy IL-2-vel amikor dinutuximabot alkalmaz. Amennyiben a beteg tolerálja, a fennmaradó ciklusokban a teljes dózis eléréséig növelhető az adag. - Ha az 50%-os dózisé GM-CSF nem tolerálható, akkor a ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon. - Ha az 50%-os dózisé IL-2 nem tolerálható, akkor a ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon.
Későbbi ciklusok	- Kezdje el az 50%-os dózisé GM-CSF vagy IL-2 alkalmazását, ha a páciens tolerálja, másnapról a teljes dózist alkalmazza. - Ha az 50%-os dózisé GM-CSF-et nem tolerálja a páciens, a GM-CSF ciklus fennmaradó részében csak dinutuximabot alkalmazzon. - Ha az 50%-os dózisé IL-2 nem tolerálható, akkor az IL-2 ciklus fennmaradó részében helyettesítse GM-CSF-fel.
A szem neurológiai betegségei	
Kitágult pupilla lassú fényreflexszel	
Tünetek megjelenése	Függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Megszűnés után	Adjon dinutuximabot 0,875 mg/m²/h sebességgel, és folytassa a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Kiújulás	A fennmaradó ciklusokban függessze fel a dinutuximab, a GM-CSF és az IL-2 adását.
Későbbi ciklusok	Amennyiben a rendellenességek a következő ciklus előtt stabilak

	maradnak, vagy javulnak, adjon dinutuximabot 0,875 mg/m²/h sebességgel és teljes dózisu GM-CSF-et vagy IL-2-t. • Ha a beteg súlyosbodó tünetek nélkül tolerálja, akkor a következő ciklusokban a dinutuximabot 1,75 mg/m²/h sebességgel adja. • Ha a tünetek visszatérnek, ne folytassa a dinutuximab, a GM-CSF vagy az IL-2 adását a fennmaradó ciklusokban.
Szérumbetegség	
4. fokú (életveszélyes)	
	• Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Szisztémás fertőzés vagy szepszis	
3. vagy 4. fokú	
Tünetek megjelenése	• A fennmaradó ciklusban ne folytassa a dinutuximab és a GM-CSF vagy az IL-2 adását.
Megszűnés után	• Folytassa a következő tervezett dinutuximab és GM-CSF vagy IL-2 adásával.
Fájdalom	
4. fokú	
	• Függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Perifériás neuropathia	
2. fokú perifériás motoros neuropathia	
	• Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
3. fokú (szensoros változások több mint 2 hétig, objektív motoros gyengeség) vagy 4. fokú	
	• Függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.
Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma	
	• Véglegesen függessze fel a dinutuximab és a GM-CSF vagy IL-2 adását.

Gyermekek és serdülők

Az Unituxin biztonságosságát és hatásosságát 12 hónapnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Az Unituxin nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában.

10 órán át tartó intravénás infúzióban kell beadni. Az infúzió kezdeti beadási sebessége 0,875 mg/m²/h és 30 percig ezzel a sebességgel kell folytatni; ezután a sebesség növelhető 1,75 mg/m²/h értékre és ha a beteg tolerálja, az infúzió hátralevő részében is ezzel a sebességgel folytatható. Az infúzió időtartama legfeljebb 20 órára meghosszabbítható az infúzió beadása alatti olyan reakciók minimalizálása érdekében, amelyek nem reagálnak megfelelően más szupportív kezelésekre. Az infúzió adását 20 óra után még akkor is be kell fejezni, ha a teljes dózist ennyi idő alatt nem sikerül beadni.

A premedikációt minden infúzió megkezdése előtt mérlegelni kell.

A gyógyszerkészítmény alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd az alkalmazási előírás 6.6 pontjában.

Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy az alkalmazási előírás 6.1 pontjában felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (4. fokú).

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Allergiás reakciók

Minden egyes dinutuximab infúzió beadása előtt 20 perccel antihisztamin premedikációt (pl. hidroxizin vagy difenhidramin) kell alkalmazni, intravénás injekció formájában. Az Unituxin infúzió adása során az antihisztamin gyógyszer ismétlődő alkalmazása szükség szerint 4–6 óránkénti ajánlott. A betegeknél az Unituxin infúzió befejezése után 4 órán át figyelni kell az infúziós reakciók okozta panaszokat és tüneteket.

A dinutuximab adása során az intravénásan alkalmazható epinefrinnek (adrenalin) és hidrokortizonnak azonnal elérhetőnek kell lennie a betegágy mellett az életveszélyes allergiás reakciók kezelése céljából. Az ilyen reakciók kezelése, beleértve az egyszeri hidrokortizon alkalmazását intravénás bolus formájában és az epinefrin alkalmazását intravénás bolus formájában, szükség szerint 3–5 percenként ajánlott, a klinikai válasznak megfelelően.

Az allergiás reakció súlyosságától függően az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy fel kell függeszteni a kezelést.

Kapilláris szivárgás szindróma

A kapilláris szivárgás szindróma kialakulásának nagyobb a valószínűsége, ha a dinutuximabot IL-2-vel együtt alkalmazzák. Ajánlott szájon át adható metolazon vagy intravénás furoszemid alkalmazása 6-12 óránként, szükség szerint. Szükség szerint kiegészítő oxigénkezelést, légzés-támogatást és albuminpótló terápiát kell alkalmazni a klinikai válasznak megfelelően.

A jellemző tünetek közé tartozik az alacsony vérnyomás, generalizált ödéma, ascites, dyspnoe, tüdőödéma és akut veseelégtelenséghez kapcsolódó hypalbuminaemia és haemoconcentratio.

Fájdalom

Súlyos fájdalom (3. és 4. fokú) fordulhat elő, leggyakrabban az első 4 napos dinutuximab ciklus során, amely idővel megszűnik a következő ciklusokban.

Súlyos fájdalom esetén az Unituxin infúzió sebességét le kell csökkenteni 0,875 mg/m²/h értékre. Az Unituxin kezelést fel kell függeszteni, ha a fájdalom az infúzió sebességének csökkentése és a maximális szupportív kezelések ellenére sem megfelelően kontrollálható.

Minden dinutuximab infúzió előtt 20 perccel paracetamolt kell adni szájon át, és szükség szerint 4–6 óránként megismételni. Az IL-2-vel való együttes alkalmazásakor 4–6 óránkénti rendszeres adagolás javasolt. Tartós fájdalom esetén a paracetamol dózisaik között 6 óránként Ibuprofént kell adni szájon át. Ibuprofént nem szabad alkalmazni, ha thrombocytopenia, vérzés vagy veseműködési zavar mutatkozik.

Minden dinutuximab infúzió előtt opioid, például morfin-szulfát alkalmazása javasolt intravénás infúzió formájában, ezt a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 2 órán át folytatni kell. A dinutuximab infúzió adása közben a fájdalom kezelésére szükség szerint további opioid adása javasolt intravénás bolusban, legfeljebb 2 óránként egyszer. Ha a beteg a morfint nem tolerálja, akkor fentanil vagy hidromorfon alkalmazható.

Közvetlenül az egyes dinutuximab infúziók megkezdése előtt, 30 perccel keresztül intravénás lidokain infúziók alkalmazhatók (2 mg/kg mennyiség, 50 ml 0,9%-os nátrium-klorid oldatban), és ezt 1 mg/kg/h sebességgel folytatni lehet a kezelés befejezését követően, legfeljebb 2 órán át. A lidokain infúzió adását abba kell hagyni, ha a beteg szédül, periorális zsibbadás vagy tinnitus lép fel.

A morfin premedikáció elkezdésekor gabapentin alkalmazható szájon át 10 mg/kg/nap dózisban. A fájdalom kezelése céljából a dózis később szükség szerint emelhető (akár a maximális 60 mg/kg/nap vagy 3600 mg/nap értékig).

Alacsony vérnyomás

Intravénás 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót (10 ml/kg) kell beadni egy óra alatt, közvetlenül a dinutuximab infúzió előtt. Alacsony vérnyomás esetén ez megismételhető, vagy intravénás albumin vagy vörösvértest-koncentrátum alkalmazható, ha az klinikailag indokolt. Szükség esetén ajánlott vazopresszor terápiát is alkalmazni a megfelelő perfúziós nyomás helyreállítására.

A szem neurológiai betegségei

Szembetegségek előfordulhatnak, különösen ismételt ciklusok esetén. Az elváltozások az idő múlásával általában megszűnnek. A kezelés megkezdése előtt a betegeknek szemészeti vizsgálaton kell átesniük, és a változásokat nyomon kell követni.

Májműködési zavar

Dinutuximab immunterápia során javasolt a májfunkció rendszeres ellenőrzése.

Szisztémás fertőzések

A betegek jellemzően centrális vénás kanüllel rendelkeznek, és annak következtében, hogy a korábbi autológ őssejt-transzplantáció miatt valószínűleg immunszupprimáltak, nagy az esélye a szisztémás fertőzés kialakulásának. A betegeknek nem lehet bizonyított szisztémás fertőzésük, és ha egyéb, azonosított fertőzés áll fenn, azt a kezelés megkezdése előtt meg kell szüntetni.

Laboratóriumi vizsgálati eltérések

Az Unituxin kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak szérumszint rendellenességeiről. Unituxin terápia során naponta ellenőrizni kell a szérumszinteket.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Beszámoltak haemolyticus uraemiás szindrómáról dokumentált fertőzések hiányában, amely veseelégtelenséget, szérumszint zavarokat, anaemiát és hipertenziót eredményezett. Szupportív intézkedéseket kell kezdeni, ide értve a hidráltási állapot, az elektrolitszint eltérések, a hipertensio és az anaemia rendezését.

Nátrium bevitel

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.