

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**ANNESST**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Unituxin 3.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL ta' konċentrat fih 3.5 mg ta' dinutuximab.

Kull kunjett fih 17.5 mg ta' dinutuximab f' 5 mL.

Dinutuximab hu antikorp kimeriku monoklonali uman/tal-ġrieden prodott f' razza ta' ċelluli tal-majeloma murine (Sp2/0) minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' 5 mL fih 17.2 mg ta' sodium. Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar u bla kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Unituxin hu indikat għall-kura ta' newroblastoma ta' riskju għoli f' pazjenti li jkollhom minn 12-il xahar sa 17-il sena, li fil-passat irċievew kimoterapija ta' induzzjoni u kisbu mill-inqas rispons parzjali, segwita minn kura majeloablattiva u trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (a, *autologous stem cell transplantation* ASCT). Jingħata flimkien ma' kombinazzjoni ta' fattur li jstimula kolonji tal-makrofagi tal-granuloċiti (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), interleukin-2 (IL-2), u isotretinoin.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Unituxin hu ristrett għall-użu fl-isptar biss u jrid jingħata biss taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji onkoloġiċi. Irid jingħata minn professjonist fil-qasam mediku li jkunu ppreparati biex jimmaniġġjaw reazzjonijiet allergiċi severi, li jinkludu anafilassi, f' ambjent fejn is-servizzi kompleti ta' risuxxittazzjoni jkunu disponibbli immedjatament.

Pożoloġija

Unituxin għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' hames korsijiet b' doża ta' kuljum ta' 17.5 mg/m<sup>2</sup>. Jingħata f' Jiem 4-7 matul Korsijiet 1, 3, u 5 (kull kors idum madwar 24 jum) u f' Jiem 8-11 matul Korsijiet 2 u 4 (kull kors idum madwar 28 jum).

Il-kors ta' kura jikkonsisti minn dinutuximab, GM-CSF, IL-2, u isotretinoin, mogħtija fuq perjodu ta' sitt korsijiet konsekuttivi. Il-kors shih tad-dożaġġ qed jiġi deskritt fil-qosor f' Tabella 1 u f' Tabella 2.

**Tabella 1:** Skeda ta' dożaġġ għal Korsijiet 1, 3, u 5 għal Unituxin, GM-CSF u isotretinoin

Jum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
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								
Isotretinoin <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Fattur li jstimula kolonji tal-makrofagi tal-granuloċiti (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/jum, mogħtija jew permezz ta' injezzjoni taħt il-gilda (rakkomandat bil-qawwa) jew infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' sagħtejn.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17.5 mg/m<sup>2</sup>/jum, mogħtija jew permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 10–20 siegħa.

<sup>3</sup> Isotretinoin: għal piż tal-ġisem ta' aktar minn 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' 160 mg/m<sup>2</sup>/jum; għal piż tal-ġisem sa 12 kg: 2.67 mg/kg mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' kuljum ta' 5.33 mg/kg/jum (qarreb id-doża għall-eqreb 10 mg).

**Tabella 2:** Skeda ta' dożaġġ ta' Korsijiet 2 u 4 għal Unituxin u IL-2; Skeda ta' dożaġġ ta' Korsijiet 2, 4, u 6 għal isotretinoin

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

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m<sup>2</sup>/jum mogħtija permezz ta' infużjoni kontinwa ġol-vini fuq perjodu ta' 96 f'Jiem 1-4 u 4.5 MIU/m<sup>2</sup>/jum f'Jiem 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17.5 mg/m<sup>2</sup>/jum, mogħtija jew permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 10–20 siegħa.

<sup>3</sup> Isotretinoin: għal piż tal-ġisem ta' aktar minn 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' 160 mg/m<sup>2</sup>/jum; għal piż tal-ġisem sa 12 kg: 2.67 mg/kg mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' kuljum ta' 5.33 mg/kg/jum (qarreb id-doża għall-eqreb 10 mg).

Qabel ma tibda kull kors ta' kura, irreferi għal Tabella 3 għal lista ta' kriterji li jridu jiġu evalwati.

**Tabella 3:** Kriterji kliniċi li jridu jiġu evalwati qabel il-bidu ta' kull kors ta' kura b'Unituxin

<b>Tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali (central nervous system, CNS)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm it-tossiċità tas-CNS tkun ta' Grad 1 jew tgħaddi u/jew id-disturb tal-aċċessjonijiet ikun ikkontrollat tajjeb</li> </ul>
<b>Disfunzjoni tal-fwied</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-ewwel kors sakemm alanine aminotransferase (ALT) ikun ta' inqas minn 5 darbjet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). Dewwem il-bidu ta' korsijiet 2-6 sakemm ALT ikun ta' inqas minn 10 darbjet tal-ULN.</li> </ul>
<b>Tromboċitopenija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun mill-inqas 20,000/µL.</li> <li>Jekk pazjent ikollu metastasi tas-CNS, dewwem il-bidu kors u agħti trasfużjoni tal-plejtlits biex iżżomm l-għadd tal-plejtlits mill-inqas 50,000/µL.</li> </ul>
<b>Disfunzjoni respiratorja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm dispnea waqt li l-persuna tkun mistrieħa tkun fieqet, u/jew isaturazzjoni tal-ossigenu periferali tkun ta' mill-inqas 94% fl-arja tal-kamra.</li> </ul>
<b>Disfunzjoni tal-kliewi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm it-tneħħija tal-kreatinina jew ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (glomerular filtration rate, GFR) tkun ta' mill-inqas 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Infezzjoni sistemika jew sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm l-infezzjoni sistemika jew is-sepsis ikunu fiequ.</li> </ul>
<b>Lewkopenija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-ewwel kors sakemm l-għadd assolut ta' fagoċiti (absolute phagocyte count, APC) ikun ta' mill-inqas 1,000/µL.</li> </ul>

Minbarra l-kriterji msemmija hawn fuq, il-ġudizzju tat-tabib irid jintuża fl-evalwazzjoni tal-funzjonijiet kardjovaskulari tal-pazjent.

### Modifikazzjoni tad-doża

Tabella 4 tipprovdi gwida għal modifikazzjoni tad-doża għal dinutuximab, GM-CSF u IL-2. Jekk il-pazjenti jissodisfaw il-kriterji għat-twaqqif ta' dawn il-medicini, il-kura tista' tkompli b'isotretinoin kif indikat klinikament.

**Tabella 4:** Gwida għal modifikazzjoni tad-doża għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi li jiżviluppaw mill-kura waqt l-ġhotti ta' dinutuximab flimkien ma' GM-CSF, IL-2 u isotretinoin.

<b>Reazzjonijiet allergiċi</b>	
<i>Grad 1 jew 2</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>• Aġhti miżuri ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.4)</li> </ul>
Wara l-fejqa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompli l-infużjoni bir-rata oriġinali. Jekk ma tkunx ittollerata, naqqas ir-rata għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> </ul>
<i>Grad 3 jew 4</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf immedjatament dinutuximab u GM-CSF ġol-vini jew IL-2.</li> <li>• Aġhti miżuri ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.4)</li> </ul>
Wara l-fejqa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk is-sinjali u s-sintomi jgħaddu malajr bil-miżuri t'hawn fuq, l-infużjoni b'dinutuximab tista' titkompla b'rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>• Tergax tibda GM-CSF jew IL-2 sal-jum ta' wara.</li> <li>• Għal korsijiet b'GM-CSF, aġhti GM-CSF b'rata ta' 50% tad-doża u ibda fil-jum ta' wara, u ikun ittollerat, GM-CSF jista' jingħata fid-doża sħiħa wara li jitlesta d-doża għal dinutuximab għal dak il-kors.</li> <li>• Għal korsijiet b'IL-2, aġhti IL-2 b'rata ta' 50% tad-doża u ibda fil-jum ta' wara u kompli għall-bqija tal-kors.</li> <li>• Jekk is-sintomi jerggħu jsehhu biż-żieda ta' GM-CSF jew IL-2, waqqaf GM-CSF jew IL-2 u dinutuximab.</li> <li>• Jekk is-sintomi jfiegħu fil-jum ta' wara, erga' ibda dinutuximab b'rata ttollerata mingħajr GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
Is-sintomi jerggħu jsehhu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 għal dak il-jum.</li> <li>• Jekk is-sintomi jgħaddu f'dak il-jum, erga' kompli fil-jum ta' wara bi premedikazzjoni f'ambitu ta' kura intensiva (ara sezzjoni 4.4).</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm ir-rata ttollerata ta' infużjoni b'dinutuximab għall-korsijiet kollha sussegwenti b'GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
<b>Anafilassi</b>	
<i>Grad 3 jew 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b'mod permanenti.</li> </ul>
<b>Sindrome ta' tnixxija kapillari</b>	
<i>Grad 3 (sever)</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF ġol-vini jew IL-2.</li> <li>• Aġhti miżuri ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.4)</li> </ul>
Wara l-fejqa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>• Kompli GM-CSF jew IL-2 il-jum wara b'rata ta' 50% tad-doża sal-ahhar doża ta' dinutuximab għal dak il-kors.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk pazjent ikun ittollera doża ta' 50% ta' GM-CSF jew IL-2, ibda f'dik id-doża u rata ta' dinutuximab ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa. Jekk tkun ittollerata, žid GM-CSF jew IL-2 għad-doża sħiħa fil-jum li jmiss.</li> <li>• Jekk GM-CSF ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aġhti dinutuximab wahdu għall-bqija tal-korsijiet b'GM-CSF.</li> <li>• Jekk IL-2 ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, issostitwixxih b'GM-CSF għall-bqija tal-korsijiet b'IL-2.</li> </ul>

<b>Grad 4 (ta' theddida għall-ħajja)</b>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 għal dak il-jum.</li> <li>• Aġhti miżuri ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.4)</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk iseħħ is-sindrome ta' tnixxija kapillari matul il-kors b'IL-2, issostitwixxi GM-CSF għall-bqija tal-korsijiet b'IL-2.</li> <li>• Jekk is-sindrome ta' tnixxija kapillari ikun seħħ matul kors b'GM-CSF, aġhti dinutuximab wahdu għal korsijiet sussegwenti b'GM-CSF.</li> </ul>
<b>Iponatremija</b>	
<i>Grad 4 (ta' theddida għall-ħajja) - &lt; 120 mmol/L minkejja mmanigġjar adasttat tal-fluwidu</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b' mod permanenti.</li> </ul>
<b>Pressjoni baxxa</b>	
<i>BP sintomatika u/jew sistolika ta' inqas minn 70 mmHg jew tnaqqis li jkun aktar minn 15% taht il-linja bażi</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF għol-vini jew IL-2.</li> <li>• Aġhti miżuri ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.4)</li> </ul>
Wara l-fejtan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>• Jekk il-pressjoni tad-demem (blood pressure, BP) tibqa' stabbli għal mill-inqas sagħtejn, erga' ibda GM-CSF jew IL-2.</li> <li>• Jekk il-BP tibqa' stabbli għal mill-inqas sagħtejn wara GM-CSF jew IL-2 ikun reġġhu nbdew, zid l-infużjoni b' dinutuximab għal 1.75 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> </ul>
Is-sintomi jergħu jsehhu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.</li> <li>• Erga' ibda dinutuximab b'rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa għaladarba l-BP tkun stabbli.</li> </ul>
Wara l-fejtan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erga' ibda GM-CSF jew IL-2 fil-jum wara b'rata ta' 50% tad-doża jekk il-BP tibqa' stabbli.</li> <li>• Ibda GM-CSF jew IL-2 f'rata ta' 50% tad-doża meta jingħataw ma' dinutuximab. Imbagħad zid għad-doża shiha jekk tkun ittollerata għall-bqija tal-kors.</li> <li>• Jekk GM-CSF ma jgħix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aġhti dinutuximab wahdu għall-bqija tal-kors.</li> <li>• Jekk IL-2 ma jgħix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aġhti dinutuximab wahdu għall-bqija tal-kors.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibda GM-CSF jew IL-2 b'rata ta' 50% tad-doża, zid għad-doża shiha jekk ikun ittollerat fil-jum li jmiss.</li> <li>• Jekk GM-CSF ma jgħix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aġhti dinutuximab wahdu għall-bqija tal-korsijiet b'GM-CSF.</li> <li>• Jekk IL-2 ma jgħix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, issostitwixxi b'GM-CSF għall-bqija tal-korsijiet b'IL-2.</li> </ul>
<b>Disturbi newroloġiċi tal-ghajnejn</b>	
<i>Ħabba tal-ghajn dilata b' sensitività batuta għad-dawl</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
Wara l-fejtan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aġhti dinutuximab b'rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u erga' ibda GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
Is-sintomi jergħu jsehhu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab, GM-CSF u IL-2 għall-bqija tal-korsijiet.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk l-anormalitajiet jibqgħu stabbli jew imorru għall-aħjar qabel il-kors li jkun imiss, aġhti dinutuximab f'rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u doża shiha ta' GM-CSF jew IL-2.</li> <li>• Jekk ikun ittollerat mingħajr ma s-sintomi jmorru għall-agħar, aġhti dinutuximab f'rata ta' 1.75 mg/m<sup>2</sup>/siegħa għal korsijiet sussegwenti.</li> <li>• Jekk is-sintomi jergħu jsehhu, waqqaf dinutuximab, GM-CSF u IL-2 għall-bqija tal-korsijiet.</li> </ul>
<b>Mard tas-serum</b>	
<i>Grad 4 (ta' theddida għall-ħajja)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b' mod permanenti.</li> </ul>

<b>Infezzjoni sistemika jew sepsis</b>	
<i>Grad 3 jew 4</i>	
Bidu tas-sintomi	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 għall-bqija tal-kors.
Wara l-fejtan	• Kompli bil-korsijiet ta' dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 li jkunu ppjanati sussegwentement.
<b>Ugħigh</b>	
<i>Grad 4</i>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.
<b>Newropatija periferali</b>	
<i>Newropatija tal-moviment periferali ta' Grad 2</i>	
Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b'mod permanenti.	
<i>Grad 3 (tibdil sensorju għal aktar minn ġimagħtejn, dgħufija objettiva tal-moviment) jew Grad 4</i>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.
<b>Sindrome Uremiku Emolitiku Atipiku</b>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b'mod permanenti.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Unituxin fit-tfal li jkollhom inqas minn 12-il xahar ma' gewx determinati s'issa.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Unituxin m'għandux jingħata bhala push ġol-vini jew injezzjoni bolus. Għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 10 sigħat. L-infużjoni tinbeda b'rata ta' doża ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u titkompli f'din ir-rata għal 30 minuta; ir-rata mbagħad tizdied għal 1.75 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u titkompli f'din ir-rata għall-bqija tal-infużjoni, jekk tkun ittollerata. It-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż għal sa 20 siegħa biex jgħin halli jiġu mminimizzati r-reazzjonijiet matul l-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) li ma jirrispondux b'mod adegwat għal miżuri oħra ta' appoġġ. L-infużjoni trid tintemm wara 20 siegħa, anki jekk id-doża shiha ma tkunx tista' tingħata f'dan il-perjodu ta' ħin.

Il-premedikazzjoni għandha dejjem tiġi kkunsidrata qabel tibda kull infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva (Grad 4) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Reazzjonijiet allergiċi

Premedikazzjoni b'antihistamine (eż. hydroxyzine jew diphenhydramine) għandha tingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini madwar 20 minuta qabel tibda kull infużjoni b'dinutuximab. Hu rakkomandat li prodott mediċinali b'antihistamine jiġi ripetut kull 4-6 sigħat kif meħtieġ matul l-infużjoni ta' Unituxin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinkali u sintomi ta' reazzjonijiet tal-infużjoni għal 4 sigħat wara li titlesta l-infużjoni b'Unituxin.

Epinephrine (adrenaline) u hydrocortisone għal għoti ġol-vini, għandhom ikunu disponibbli immedjament fejn is-sodda tal-pazjent waqt l-għoti ta' dinutuximab, biex timmaniġġja reazzjonijiet allergiċi ta' theddida għall-hajja. Hu rakkomandat li l-kura għal reazzjonijiet bħal dawn tkun tinkludi hydrocortisone mogħti permezz ta' bolus ġol-vini, u epinephrine mogħti permezz ta' bolus ġol-vini darba kull 3–5 minuti kif meħtieġ skont ir-rispons kliniku.

Skont is-severità tar-reazzjoni allergika, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas jew il-kura titwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Sindrome ta' tnixxija kapillari

Sindrome ta' tnixxija kapillari hu aktar probabbli meta dinutuximab jingħata flimkien ma' IL-2. Hu rakkomandat li tagħti metolazone orali jew furosemide ġol-vini kull 6–12-il siegħa kif meħtieġ. Ossigñu supplimentari, appoġġ respiratorju, u terapija ta' sostituzzjoni tal-albumina għandhom jintużaw kif meħtieġ skont ir-rispons kliniku.

Sintomi u sinjali karatteristiċi jinkludu pressjoni baxxa, edema ġeneralizzata, axxite, dispnea, edema pulmonari u insuffiċjenza akuta tal-kliewi assoċjata ma' ipoalbuminemia u emakocentrazzjoni.

#### Ugìgh

Ugìgh sever (Grad 3 jew 4) isehħ l-aktar ta' spiss matul l-ewwel kors ta' 4 jjiem b'dinutuximab, hafna drabi jonqos maż-żmien f' korsijiet sussegwenti.

Għal ugìgh sever, ir-rata tal-infużjoni ta' Unituxin għandha titnaqqas għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa. Unituxin għandu jitwaqqaf jekk l-ugìgh ma jgìx ikkontrollat b' mod adegwat minkejja t-tnaqqis fir-rata tal-infużjoni u l-bidu ta' miżuri massimi ta' appoġġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Paracetamol għandu jingħata b' mod orali 20 minuta qabel il-bidu ta' kull infużjoni b' dinutuximab, u jiġi ripetut kull 4-6 sigħat kif meħtieġ. Dożaġġ regolari kull 4–6 sigħat hu rakkomandat meta IL-2 jingħata fl-istess hin. Jekk ikun meħtieġ għal ugìgh persistenti, ibuprofen għandu jingħata b' mod orali kull 6 sigħat bejn id-dozi ta' paracetamol. Ibuprofen m' għandux jingħata jekk ikun hemm evidenza ta' trombocitopenija, hrug ta' demm, jew disfunzjoni renali.

Opjojde, bħal morphine sulphate, hu rakkomandat li jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini qabel kull infużjoni b' dinutuximab u jitkompla bħala infużjoni ġol-vini matul u sa sagħtejn wara li l-kura titlesta. Hu rakkomandat li dozi addizzjonali ta' bolus ġol-vini ta' opjojde jingħataw skont il-ħtieġa għal kura ta' wgìgh sa darba kull sagħtejn waqt l-infużjoni b' dinutuximab. Jekk il-morfina ma tkunx ittollerata, allura fentanyl jew hydromorphone jistgħu jintużaw.

Lidocaine jista' jingħata bħala infużjoni ġol-vini (2 mg/kg f' 50 mL ta' 0.9% sodium chloride) fuq perjodu ta' 30 minuta qabel il-bidu ta' kull infużjoni b' dinutuximab u jitkompla permezz ta' infużjoni ġol-vini b' rata ta' 1 mg/kg/siegħa sa sagħtejn wara l-kura titlesta. L-infużjoni ta' lidocaine għandha titwaqqaf jekk il-pazjent jizviluppa sturdament, tmewwit periorali, jew żanzin fil-widnejn.

Gabapentin jista' jingħata fil-hin meta tinbeda l-premedikazzjoni bil-morfina, b' doża orali ta' 10 mg/kg/jum. Id-doża tista' tiżdied sussegwentement (sa massimu ta' 60 mg/kg/jum jew 3600 mg/jum) kif meħtieġ għall-immaniġġjar tal-ugìgh.

#### Pressjoni baxxa

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (10 mL/kg) ġol-vini għandha tingħata fuq perjodu ta' siegħa dritt qabel l-infużjoni b' dinutuximab. Jekk issehħ pressjoni baxxa, din tista' tiġi ripetuta, jew albumina vini jew ċelluli tad-demmm ħomor ippakkjati jistgħu jingħataw kif indikat klinikament. Hu rakkomandat li t-terapija b' vasopressors tingħata wkoll jekk ikun meħtieġ sabiex terġa' toħloq pressjoni adegwata ta' perfużjoni.

#### Disturbi newroloġiċi tal-ġhajnejn

Jistgħu jsehħu disturbi tal-ġhajnejn, speċjalment b' korsijiet ripetuti (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-bidliet normalment ifiequ maż-żmien u mhumiex permanenti. Il-pazjenti għandu jsirilhom eżami oftalmiku qabel jibdeu it-terapija u jiġu mmonitorjati għal tibdil fil-vista.

#### Disfunzjoni tal-fwied

Monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied hu rakkomandat matul l-immunoterapija b' dinutuximab.

### Infezzjonijiet sistemici

Il-pazjenti tipikament ikollhom kateter venuż ċentrali in situ u bħala konsegwenza ta' ASCT fil-passat, x'aktarx li se jkunu immunokompromessi matul it-terapija, u għalhekk, f'riskju li jiżviluppaw infezzjoni sistematika. Il-pazjenti m'għandu jkollhom l-ebda evidenza ta' infezzjoni sistemika, u kwalunkwe infezzjoni identifikata għandha tkun taħt kontroll qabel ma tibda t-terapija.

### Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Anormalitajiet fl-elettroliti ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew Unituxin (ara sezzjoni 4.8). L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati ta' kuljum matul it-terapija b'Unituxin.

### Sindrome Uremiku Emolitiku Atipiku

Sindromu uremiku emolitiku fl-senza ta' infezzjoni dokumentata u li tirriżulta f'insuffiċjenza tal-kliwi, anormalitajiet fl-elettroliti, anemija, u pressjoni għolja ġew irrappurtati. Miżuri ta' appoġġ għandhom jinbdew, li jinkludu l-kontroll tal-istat ta' idratazzjoni, anormalitajiet fl-elettroliti, pressjoni għolja, u anemija.

### Tehid ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża. Dan ifisser li hi essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Riskju għal interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali użati fl-istess hin ma jistax jiġi eskluż.

### Kortikosteroidi

Mhux rakkomandat li jintużaw prodotti mediċinali kortikosteroidi sistemici minhabba interferenza possibbli b'attivazzjoni immunitarja li hi meħtieġa għall-azzjoni terapewtika ta' dinutuximab.

### Immunoglobulina għal gol-vini

Mhux rakkomandat li tuża immunoglobulina gol-vini wara ASCT. Jekk ikun meħtieġ, l-użu tagħha għandu jkun limitat għall-ewwel 100 jum wara ASCT, għax l-immunoglobulina tista' tinterferixxi ma' ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq dinutuximab. L-immunoglobulina ma tridx tingħata fi żmien ġimgħatejn qabel u ġimgħa wara li jitlesta kull kors ta' Unituxin.

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Reazzjonijiet allergiċi severi huma aktar probabbli meta dinutuximab jingħata flimkien ma' IL-2. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta ż-żewġ prodotti mediċinali jiġu kkombinati (ara sezzjoni 4.4).

## **Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemmx dejta mill-użu ta' dinutuximab f'nisa tqal.

Studji f'animali mhux bizzejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Għalhekk, din il-medicina mhijiex rakkomandata waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu johorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċettivi. Hu rakkomandat li nisa li jistgħu johorġu tqal jużaw il-kontraċezzjoni għal 6 xhur wara t-twaqqif tal-kura b'Unituxin.

### Treddigh



IgG uman hu maghruf li jitnixxa fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' dinutuximab fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Unituxin. L-intervall rakkomandat bejn it-twaqqif tal-kura u t-treddigh hu ta' 6 xhur.

#### Fertilità

L-effetti ta dinutuximab fuq il-fertilità fil-bnedmin mhumiex maghrufa. Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-annimali; madankollu f'firien irġiel u nisa, ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq l-organi riproduttivi (ara sezzjoni 5.3).

#### **Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Unituxin għandu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-erba' studji kliniċi (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, u DIV-NB-201) dwar dinutuximab f'pazjenti (N=984) b'newroblastoma ta' riskju għoli qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 5. Reazzjonijiet avversi huma definiti bhala dawk l-avvenimenti avversi li sehhew bi frekwenza oghla fil-grupp ikkurat b' dinutuximab, GM-CSF, IL-2 u isotretinoin meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll ikkurat b' isotretinoin matul l-istudju importanti hafna ANBL0032, li fih il-partecipanti ntgħazlu b' mod kawwali, ikkontrollat, u li kellhom relazzjoni mekkanistika plawsibbli għall-kura b' dinutuximab. It-termini rrapportati originarjament ġew ikkodifikati għal termini ppreferuti (bl-użu tad-Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regulatorji [Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA]).

Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati meta dinutuximab inghata flimkien ma' GM-CSF, IL-2, u isotretinoin. Billi dan il-prodott medicinali jintuza flimkien ma' GM-CSF, IL-2, u isotretinoin, hu diffiċli li tiġi aċċertata r-relazzjoni kawwali ta' kull reazzjoni avversa għal prodott medicinali partikulari.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li jsehhu (aktar minn 30% tal-pazjenti) irrappurtati matul l-istudji dwar newroblastoma kienu pressjoni baxxa (67%), uġigh (66%), sensitività eċċessiva (56%), deni (53%), urtikarja (49%), sindrome ta' tnixxija kapillari (45%), anemija (45%), ipokalemija (41%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (40%), iponatremija (37%), zieda f' alanine aminotransferase (35%), tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti (34%) u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (31%). Reazzjonijiet avversi addizzjonali karatteristiċi ta' rispons allergiku ġew irrappurtati wkoll - li jinkludu reazzjoni anafilattika (18%) u bronkospazmu (4%).

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati għal individwi li jirċievu dinutuximab flimkien ma' GM-CSF, IL-2, u isotretinoin qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 5. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel.

**Tabella 5:** Reazzjonijiet avversi li sehhew matul l-istudji f'pazjenti f'riskju għoli ta' newroblastoma li kienu qed jirċievu dinutuximab flimkien ma' GM-CSF, IL-2, u isotretinoin.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni relatati mat-tagħmir, zieda fis-suxxettibilità għall-	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni
		infezzjoni, batteremija, enterokolite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	Newtopenija bid-deni	Sindrome uremiku emolitiku atipiku
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika, sensitività eċċessiva	Sindrome ta' hruġ ta' cytokines	Marda tas-serum
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipertirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalemija, iponatremija, ipokalcemija, ipofosfatemija, ipoalbuminemija, iperglicemija, tnaqqis fl-aptit	Ipomanjesemija, acidozi, ipoglicemija,	
Disturbi fis-sistema nervuża		Nevralġija, newropatija periferali, uġigh ta' ras	Sindrome ta' enċefaloptija reversibbli posterjuri
Disturbi fl-ghajnejn		Viżta mċajpra, fotofobija, midriyasi	Hbub tal-ghajnejn mhux indaq
Disturbi fil-qalb	Takikardija (sinusali, atrijali, ventrikulari)		Fibrillazzjoni atrijali, aritmija ventrikulari
Disturbi vaskulari	Sindrome ta' tnixxija kapillari, pressjoni baxxa, pressjoni gholja		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Nuqqas ta' ossiġnu, soghla, dispnea	Bronkospażmu, edema pulmonari	Stridor, edema laringeali
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, rimettar, dardir	Stitikezza, emorraġija gastro-intestinali fil-parti t'isfel	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Urtikarja, hakk	Raxx makulopapulari	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Żamma tal-awrina, proteinurija, ematurija	Insuffiċjenza tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni, uġigh <sup>1</sup> , edema fil-wiċċ	Edema periferali, bard, gheja, irritabilità, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti, tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli tad-demem bojod, tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili, zieda f' aspartate aminotransferase, zieda f' alanine aminotransferase	Żieda f' gamma-glutamyltransferase, zieda fil-kreatinina fid-demem, zieda fil-piż	Koltura tad-demem pożittiva

<sup>1</sup> Jinkludi t-termini ppreferuti wġigh addominali, uġigh addominali fin-naħa ta' fuq, artralġija, uġigh fid-dahar, uġigh fil-buzzieqa tal-awrina, uġigh fl-ghadam, uġigh fis-sider, uġigh fil-wiċċ, uġigh gingivali, uġigh muskuloskeletalni fis-sider, mijalġija, uġigh fl-ghonq, nevrjalġija, uġigh orofarineġali, uġigh, uġigh fl-estremijiet, u proktalġija.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Irreferi għal sezzjoni 4.2 għal parir dwar twaqqif gradwali jew it-twaqqif ta' dan il-prodott mediċinali. Irreferi għal sezzjoni 4.4 għal reazzjonijiet li għandhom jittiehdu għal reazzjonijiet avversi speċifiċi.

### *Reazzjonijiet allergiċi*

Reazzjonijiet serji tal-infuzjoni jeħtiegu intervent urgenti li jinkludi appoġġ tal-pessjoni tad-demem, terapija bil-bronkodilatur, kortikosteroidi, tnaqqis fir-rata tal-infuzjoni, interruzzjoni tal-infuzjoni, jew it-twaqqif permanenti ta' Unituxin li jinkludi edema tal-wiċċ u n-naha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, dispnea, bronkospażmu, stridor, urtikarja, u pressjoni baxxa. Reazzjonijiet għall-infuzjoni ġeneralment seħhew matul jew fi żmien 24 siegħa mit-tlestija tal-infuzjoni ta' Unituxin. Reazzjonijiet anafilattiċi/allergiċi serji ġew irrappurtati f' 14% tal-pazjenti. Minhabba sinjali u sintomi li jikkoinċidu, ma kienx possibbli li ssir distinzjoni bejn ir-reazzjonijiet għall-infuzjoni u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/reazzjonijiet allergiċi f'ċerti każijiet.

### *Sindrome ta' tnixxija kapillari*

Sindrome ta' tnixxija kapillari kienet reazzjoni avversa komuni hafna (45% tal-pazjenti) li seħhet b' mod iktar frekwenti meta Unituxin ingħata flimkien ma' IL-2; kien sever ( $\geq$  Grad 3) f' 14% tal-pazjenti.

### *Ugħigh*

Ugħigh tipiku seħh waqt l-infuzjoni ta' Unituxin u kien irrappurtat bl-aktar mod komuni bhala wgħigh addominali, ugħigh ġeneralizzat, ugħigh fl-estremitajiet, ugħigh fid-dahar, newralġija, ugħigh muskuloskeletalali fis-sider, u artralġija; 41% of patients suffered severe pain. Analġesiċi li jinkludu opjojdi ġol-vini għandhom jingħataw qabel kull doża ta' Unituxin u jitkomplew sa sagħtejn wara t-tlestija tal-infuzjoni ta' Unituxin. Newropatija periferali ġiet irrappurtata fi 3% tal-pazjenti u newropatija tal-moviment periferali fi 2% tal-pazjenti; inqas minn 1% tal-pazjenti kellhom newropatija periferali serja.

### *Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju*

Anormalitajiet fl-elettroliti seħhew f' mill-inqas 25% tal-pazjenti li rċewew Unituxin, li jinkludu iponatremija u ipokalemija.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda każ ta' doża eċċessiva b' dinutuximab ma ġie rrapportat. Fil-provi kliniċi, dozi skedati ta' dinutuximab sa 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/jum) ingħataw bi profil ta' reazzjonijiet avversi simili għal dak deskritt f' sezzjoni 4.8. F' każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u kura sintomatika adattata għandha tinbeda.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC16

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dinutuximab hu antikorp kimeriku monoklonali magħmul minn reġjuni murine varjabbli ta' ktajjen tqal u hfief u r-reġjun kostanti uman għall-IgG1 ta' katina tqila u kappa ta' katina hafifa. Dinutuximab jirreagixxi

speċifikament mal-ganglioside GD2, li hi espressa b'mod qawwi fuq il-wiċċ ta' ċelluli ta' neuroblastoma u minimament espressa fuq il-wiċċ ta' newroni umani normali, fibri periferali tal-uġiġh, u melanoċiti tal-ġilda.

### Effetti farmakodinamiċi

Intwera li dinutuximab jeħel ma' razez ta' ċelluli ta' neuroblastoma magħrufa li jesprimu GD2 in vitro. Barra minn hekk, intwera li jinduċi kemm ċitotossicità medjata miċ-ċellula dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC) u ċitotossicità dipendenti fuq il-komplement in vitro. Speċifikament, fil-preżenza ta' ċelluli effector umani, li jinkludu ċelluli mononukleari periferali tad-demem (PBMC) u granuloċiti minn donaturi umani normali, instab li dinutuximab jimmedja l-lisi ta' diversi razez ta' ċelluli ta' neuroblastoma b'mod li jiddependi fuq id-doża. Instab li l-granuloċiti kienu aktar effettivi minn PBMCs fil-medjazzjoni ta' ċitotossicità dipendenti fuq dinutuximab ta' ċelluli ta' neuroblastoma, bl-lisi ċellulari msahħa osservata biż-żieda ta' GM-CSF. Ukoll, studji in vivo juru li dinutuximab jew waħdu jew flimkien ma' IL-2, jista' jinibixxi parzjalment it-tkabbir tat-tumuri fil-ġrieden. Awmentazzjoni ta' ADCC fil-preżenza ta' GM-CSF u IL-2, ipprovdiet ir-raġuni biex dawn is-cytokines jiġu kombinati ma' dinutuximab fl-istudji kliniċi.

Studji mhux kliniċi juru li newrotossicità indotta minn dinutuximab x'aktarx li sseħħ minhabba l-induzzjoni ta' allodynia mekkanika li tista' tiġi medjata mir-reattività tal-dinutuximab ma' antigen ta' GD2 li jinsab fuq il-wiċċ ta' fibri ta' nervituri periferali u/jew myelin.

### Effikaċja klinika u sigurtà

ANBL0032 kien studju kkontrollat li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, li evalwa l-effetti ta' dinutuximab mogħti flimkien ma' GM-CSF, IL-2, u isotretinoin, imqabbla ma' isotretinoin waħdu f'individwi b'neuroblastoma ta' riskju għoli. Neuroblastoma ta' riskju għoli kienet ibbażata fuq l-età tal-pazjent (iaktar minn 12-il xahar) u l-istadju tat-tumur meta sarew id-dijanjsi u/jew il-preżenza ta' fatturi ta' riskju bijoloġiċi, bħal amplifikazzjoni ta' MYCN.

Il-pazjenti kellhom minn 11-il xahar sa 15-il sena u fil-passat kien kisbu mill-inqas rispons parzjali għal kimoterapija ta' induzzjoni, segwita minn ASCT u radjoterapija. Wara ASCT, 226 individwu ġew assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 jew għall-parti tal-istudju dwar terapija standard (sitt korsijiet ta' isotretinoin) jew għall-parti tal-istudju dwar immunoterapija b' dinutuximab (hames korsijiet ta' dinutuximab flimkien ma' GM-CSF u IL-2 alternanti flimkien ma' isotretinoin fl-istess hin għal sitt korsijiet). Dinutuximab ingħata f' doża ekwivalenti għal 17.5 mg/m<sup>2</sup>/jum fuq perjodu ta' erbat ijiem konsekuttivi (Jiem 4-7) ta' Korsijiet 1-5. GM-CSF ingħata f' doża ta' 250 µg/m<sup>2</sup>/jum matul Korsijiet 1, 3, u 5 u ngħata f' doża ta' kuljum għal 14-il jum. IL-2 ingħata flimkien ma' dinutuximab bħala infużjoni kontinwa ġol-vini għal erbat ijiem matul Ġimgħa 1 ta' Korsijiet 2 u 4 f' doża ta' 3.0 MIU/m<sup>2</sup>/jum, u matul Ġimgħa 2 ta' Korsijiet 2 u 4 f' doża ta' 4.5 MIU/m<sup>2</sup>/jum. Matul l-aħħar ġimgħatejn f' kull wiehed mis-sitt korsijiet, l-individwi kemm fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll kif ukoll fil-parti tal-istudju dwar immunoterapija b' dinutuximab, ingħataw ukoll isotretinoin orali f' doża ta' 160 mg/m<sup>2</sup>/jum (mogħti bħala 80 mg/m<sup>2</sup> darbtejn kuljum).

Il-mizura tar-rizultat tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS), evalwata mill-investigatur, definita bħala ż-żmien mill-għażla każwali sal-ewwel okkorrenza ta' rikaduta, marda progressiva, tumor malinn sekondarju, jew mewt. L-analiżi tal-intenzjoni li tikkura (ITT) primarja sabet titjib f' EFS assoċjat mal-immunoterapija b' dinutuximab flimkien ma' isotretinoin, meta mqabbla ma' isotretinoin waħdu. L-istimi ta' sentejn ta' EFS kienu 66% fost individwi li kienu qed jirċievu immunoterapija b' dinutuximab flimkien ma' isotretinoin meta mqabbla ma' 48% f' individwi li kienu qed jirċievu isotretinoin waħdu (log-rank test p = 0.033) għalkemm din id-differenza ma laħqitx sinifikat statistiku formali skont il-pjan speċifikat minn qabel għal analizzijiet interim. Barra minn hekk, is-sopravivenza totali (OS) ġiet evalwata bi 3 snin ta' follow-up wara l-analiżi EFS bħala punt aħhari sekondarju f' dan l-istudju, b' titjib sinifikanti osservat fost individwi ITT allokatu b'mod każwali biex jirċievu immunoterapija b' dinutuximab flimkien ma' isotretinoin meta mqabbla ma' isotretinoin waħdu. L-istimi ta' 3 snin ta' OS kienu 80% meta mqabbla ma' 67% fost individwi li kienu qed jirċievu immunoterapija b' dinutuximab flimkien ma' isotretinoin u isotretinoin waħdu, rispettivament (log-rank test p = 0.0165). Is-sopravivenza globali fit-tul ġiet evalwata b' 5 snin ta' follow-up wara l-analiżi EFS, u komplet turi vantaġġ ta' sopravivenza għal

pazjenti li rċivew immunoterapija b' dinutuximab meta mqabbla ma' dawk li rċivew isotretinoin wahdu. L-istimi ta' 5 snin ta' OS kienu 74% għal immunoterapija b' dinutuximab meta mqabbla ma' 57% għal isotretinoin wahdu (log-rank test  $p = 0.030$ ).

Analizzjiet ta' sottogruppi ta' rispons EFS u OS indikaw li pazjenti b' mard residwu minimu, DNA hyperploidy, u dawk li rċivew mudullun imnaddaf, setgħu ma bbenefikawx minn immunoterapija b' dinutuximab.

#### *Immunogeniċità*

Bhal proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunogeniċità. Dejta minn 409 individwu li ipparteċipaw f' diversi studji dwar newroblastoma u li kellhom kampjuni disponibbli għad-determinazzjoni ta' antikorpi antikimeriċi umani (HACA), uriet li 71 (17%) żviluppaw antikorpi li jehlu, u 15 (4%) żviluppaw rispons għal antikorpi newtralizzanti. Konċentrazzjonijiet ta' dinutuximab fil-plażma, speċjalment il-livelli minimi, kellhom tendenza li jkunu aktar baxx f' pazjenti b' HACA. Ma kien hemm l-ebda korrelazzjoni apparenti bejn l-iżvilupp ta' dawn l-antikorpi u r-reazzjonijiet allergiċi.

L-inċidenza ta' formazzjoni ta' antikorpi hi dipendenti hafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ, u għal dawn ir-raġunijiet, paragun tal-inċidenza ta' antikorpi għal dinutuximab mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħrajn, tista' tqarraq b' dak li jkun.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' Unituxin f' wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f' newroblastoma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' dinutuximab giet evalwata fi studju kliniku dwar Unituxin mogħti flimkien ma' GM-CSF, IL-2, u isotretinoin. F'dan l-istudju, 27 infel/tifla b' newroblastoma ta' riskju għoli (età:  $3.9 \pm 1.9$  snin) irċivew sa 5 ċikli ta' Unituxin b' rata ta'  $17.5 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$  bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' minn 10 sa 20 siegħa għal 4 ijiem konsekuttivi kull 28 jum. Il-konċentrazzjoni massima medja ( $\pm$  devjazzjoni standard) fil-plażma osservata wara r-4<sup>ba</sup> infużjoni kienet ta'  $11.5 (\pm 2.3) \text{ mcg/m}$ . F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum medju ġeometriku tad-distribuzzjoni fl-istat kien stmat li hu 5.2 L.

#### Bijotrasformazzjoni

Dinutuximab hu proteina li għaliha, ir-rotta metabolika mistennija hi degradazzjoni għal peptides żgħar u amino acids individwali permezz ta' enzimi proteolitici li jkunu preżenti kullimkien. Ma twettqux studji klassiċi dwar il-bijotrasformazzjoni.

#### Eliminazzjoni

It-tnehhija medja ġeometrika kienet stmata li hi ta' 0.025 L/siegħa u żdiedet mad-daqs tal-ġisem. Il-half-life terminali kienet stmata li hi ta' madwar 10 (+ 6) ijiem.

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li saret fuq id-dejta klinika kollha disponibbli, tissuggerixxi li d-dispożizzjoni ta' dinutuximab ma tinbidilx skont l-età, razza, sess tal-persuna, medikazzjonijiet li jingħataw fl-istess ġin (IL-2, GM-CSF) u l-preżenza tas-sindrome ta' niġxija kapillari, indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Madankollu, il-preżenza ta' HACA tidher li żżid it-tnehhija ta' dinutuximab b' madwar 60%.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

## Tossikoloġija ġenerali

Dinutuximab (jew l-antikorp monoklonali murine 14.18) ingħata lil ġrieden, fniek, firien, u klieb, f'korsijiet ta' doża wahda jew ta' doži ripetuti li jaqbzu d-doża li tintuza klinikament. Riżultati importanti kienu jinkludu reazzjonijiet avversi relatati mal-kura, tal-fwied fil-firien (ikkaratterizzati minn kongestjoni ċentrilobulari, diviżjoni anormali taċ-ċelluli, nekrozi epatoċellulari u tal-vini pericentrali/fibrozi interlobulari) li jistgħu jkunu relatati ma' disturbi ċirkolatorji u tibdil indikattiv ta' zieda fl-ematopoiesi (proporzjon għoli ta' retikuloċiti u/jew għadd ta' plejtlits, zieda fiċ-ċellularità ta' ċelluli ematopoetiċi fl-għadam tal-mudullun femorali u sternali, u/jew ematopoiesi extramedullari fil-fwied u fil-milsa). Dan it-tibdil ġie nnutat li kien minn hafif hafna sa hafif fis-severità, u rkupra jew kien hemm tendenza li jirkupra wara t-twaqqif tad-dożagġ. Ma ġew osservati l-ebda sinjali kliniċi ta' tossiċità fis-CNS.

## Sigurtà farmakoloġika

Dinutuximab ingħata lil xadini cynomolgous irriżulta f'effetti fuq is-sistema kardjovaskulari, li kienu jikkonsistu minn židiet moderati fil-pressjoni tad-demm (wiehed minn tlett animali) u r-rata ta' taħbit tal-qalb (tnejn minn tlett animali). Ma ġew osservati l-ebda effetti diretti fuq il-parametri tal-elettrokardjogramma jew fuq is-sistema respiratorja.

## Affarijiet oħrajn

Ma twettqu l-ebda studji mhux kliniċi biex jevalwaw il-potenzjal ta' dinutuximab li jikkawża karċinoġeniċità, ġenotossiċità, jew tossiċità fl-iżvilupp u fir-riproduzzjoni. F'firien irġiel u nisa, l-għoti ta' dinutuximab ma rriżulta fl-ebda effetti negattivi fuq l-organi riproduttivi f'esponimenti li kienu mill-inqas 60 darba oghla minn dawk osservati klinikament.

Informazzjoni mhux klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Dawn l-istudji jappoġġjaw il-kors kurrenti tad-dożagġ ta' dinutuximab ta' 17.5 mg/m<sup>2</sup>/jum mogħtija għal erbat ijiem konsekuttivi matul il-hames korsijiet ta' kull xahar.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Histidine  
Polysorbate 20 (E 432)  
Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

18-il xahar

#### Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'kundizzjonijiet ambjentali (inqas minn 25°C).

Mill-aspett mikrobijologiku, hlief jekk il-metodu tal-ftuh/rikostituzzjoni/dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott ghandu jintuza immedjatament. Jekk ma jintuza immedjatament, iż-żmien tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen u ttrasporta go friġġ (2 C – 8 C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

#### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Kunjett ta' hġieg ċar ta' Tip I b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u sigill tat-tip flip-off tal-aluminju li jkun fih 5 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

Kull kartuna jkun fiha kunjett wiehed.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Il-volum eżatt ta' Unituxin konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni meħtieġa għad-doża tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2) irid jiġi injettat go borża ta' 100 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Il-volum meħtieġ ta' dinutuximab għandu jingibed u jiġi injettat go borża ta' 100 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni għandha tithallat billi taqleb bil-mod.

Id-dilwizzjoni trid issir taħt kundizzjonijiet aseptiċi adattati. Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuza immedjatament. Għaż-żmien kemm idum tajjeb wara d-dilwizzjoni, ara sezzjoni 6.3. Is-soluzzjoni għall-infuzjoni dilwita trid tintuza fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1022/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati



## ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

## **A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

United Therapeutics Corporation  
1040 Spring Street  
Silver Spring, Maryland 20910  
L-Istati Uniti tal-Amerika

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiziti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni li ma jkun fih l-ebda intervent (PASS): Sabiex jevalwa r-rizultati tas-sigurtà fit-tul ta' dinutuximab f' pazjenti b'newroblastoma ta' riskju għoli (li tinkludi s-sistema nervuża ċentrali u periferali, il-prevalenza ta' disfunzjoni tal-organi, l-effetti fit-tul fuq it- tkabbir u l-iżvilupp endokrinali, telf tas-smiġh, tossiċità kardijaka u dejta dwar is-sopravivenza), l-applikant għandu jwettaq u jissottometti r-rizultati ta' registru dwar is-sigurtà.</p> <p>Il-protokoll tal-istudju għandu jiġi sottomess fi żmien 3 xhur mid-deċizjoni tal-KE.</p> <p>Ir-rapport tal-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa</p>	<p>06/2029</p>
<p>PASS: Sabiex jiġu kkaratterizzati aħjar is-sigurtà u l-immunogeniċità ta' Unituxin u l-impatt tiegħu fuq l-esponiment tal-medicina, l-applikant għandu jwettaq u jissottometti r-rizultati ta' studju dwar is-sigurtà.</p> <p>Ir-rapport tal-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa</p>	<p>12/2018</p>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U-FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medicinali m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTAR**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Unituxin 3.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
dinutuximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**1 mL ta' konċentrat fih 3.5 mg ta' dinutuximab.**  
**Kull kunjett fih 17.5 mg ta' dinutuximab f'5 mL.**

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Histidine  
Polysorbate 20  
Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
1 kunjett  
17.5 mg/5 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-garr.  
Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1022/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

Prodott mediċinali m'għadux awtorizzati

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Unituxin 3.5 mg/mL konċentrat sterili  
dinutuximab  
Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

17.5 mg/5 mL

**6. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati



**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Unituxin 3.5 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni dinutuximab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Xi kultant, persuna żagħżuġha li tkun qed tiehu din il-mediċina, tista' tkun qed taqra dan il-fuljett ta' taghrif, iżda ġeneralment se jkun ġenitur/persuna li tkun tiehu hsieb lill-pazjent. Madankollu, il-fuljett se jirreferi għal 'inti' il-hin kollu.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Unituxin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Unituxin
3. Kif se jingħata Unituxin
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Unituxin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Unituxin u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Unituxin**

Unituxin hu mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva dinutuximab. Jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha 'antikorpi monoklonali'. Dawn jahdmu bħall-antikorpi, li huma magħmulin b'mod naturali mill-ġisem. Jgħinu lis-sistema immunitarja biex timmira ċerti ċelluli, bħal ċelluli tal-kanċer, billi 'tehel' magħhom.

##### **Għalxiex jintuża Unituxin**

Unituxin jintuża biex jikkura 'newroblastoma ta' riskju għoli' fi trabi, tfal u adolexxenti li jkollhom minn 12-il xahar sa 17-il sena.

Newroblastoma hu tip ta' kanċer li jikber minn ċelluli mhux normali tan-nervaturi fil-ġisem. Xi newroblastomi huma kklassifikati bħala 'riskju għoli' jekk il-kanċer ikun infirex għal diversi partijiet tal-ġisem u fih ċerti tipi ta' ċelluli. Newroblastomai ta' riskju għoli huma aktar probabbli li jiġu lura mill-ġdid wara l-kura.

Biex jitnaqqas ir-riskju li l-kanċer jiġi lura, Unituxin jingħata fl-ahħar stadju tal-kura biex jelimina ammonti żgħar tal-marda li jistgħu jibqgħu prezenti wara li l-kanċer ikun wieġeb għal kimoterapija, operazzjoni, u trapjant awtologu (donazzjoni mill-pazjent innifu) ta' demm u ċelluli.

## Kif jahdem Unituxin

Unituxin jagħraf u jehel ma' mira ta' wiċċ ta' ċellula msejha 'GD2'. GD2 tinstab fuq il-wiċċ ta' ċelluli ta' newroblastoma. Meta Unituxin jehel ma' GD2 fuq iċ-ċelluli tal-kanċer, is-sistema immunitarja tal-pazjent tibda tattakka lil dawn iċ-ċelluli u toqtolhom.

Intwera li Unituxin jittardja l-progressjoni jew ir-rikaduta tal-marda u li jżid is-sopravivenza.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Unituxin

### Tihux Unituxin jekk

- inti allergiku għal dinutuximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata dinutuximab.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Unituxin jekk:

- qatt kellek aċċessjonijiet (konvulzjonijiet)
- għandek problemi tal-fwied
- għandek numru baxx ta' ċelluli tad-demem bojod jew plejlits fid-demem tiegħek – li jidher fil-testijiet
- għandek problemi tan-nifs bħal qtugh ta' nifs meta tkun mistrieh
- jekk għandek problemi tal-kliewi
- jekk għandek kwalunkwe infezzjonijiet.

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Unituxin.

Tista' tinnota dan li ġej meta tircievi Unituxin għall-ewwel u matul il-kors ta' kura:

- **Reazzjonijiet allergiċi li jistghu jkunu severi (reazzjonijiet anafilattiċi), jew reazzjonijiet oħrajn għall-infużjoni** – Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe tip ta' reazzjoni waqt jew wara l-infużjoni. Dawn huma komuni hafna (jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni). Sinjali ta' reazzjoni allergika jistghu jinkludu raxx tal-ġilda, horriqija, nefha fil-wiċċ jew gerżuma, sturdament, taħbit tal-qalb mghaġġel jew palpitazzjonijiet, ikollok qtugh ta' nifs u diffikultà biex tiehu n-nifs, deni, thossok mdardar, uġiġh fil-ġogi tiegħek. Inti se tiġi mmonitorjat mill-qrib għal dawn is-sinjali waqt li tkun qed tingħata l-medicina. Se tingħata medicina antiistamina li tgħin biex tipprevjeni reazzjonijiet allergiċi.
- **Sindrome ta' Tnixxija Kapillari** - minhabba tnixxija ta' komponenti tad-demem minn ġol-ġnub ta' vini żgħar, dan jista' jikkawża nefha mghaġġla fid-dirgħajn, riġlejn u partijiet oħrajn tal-ġisem, tnaqqis mghaġġel fil-pressjoni tad-demem, mejt u diffikultajiet biex tiehu n-nifs
- **Uġiġh** – għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok kwalunkwe wġiġh. Dan hu komuni hafna (jaffettwa iktar minn 1 minn kull 10 persuni). Inti se tingħata medicini li jtaffu l-uġiġh (bħal paracetamol, ibuprofen, morfina) li jgħinu biex jipprevjenu u jnaqqsu l-uġiġh. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji tal-uġiġh.
- **Pressjoni baxxa tad-demem** – din tista' tikkawża li thossok stordut jew li jhossok hażin.
- **Problemi f'għajnejk** – għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe problemi f'għajnejk jew tibdil fil-viżta.
- **Infezzjonijiet tad-demem** – għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota deni, tertir ta' bard b'rogħda, jew ikun se jhossok hażin jew ikollok il-mejt.

- **Problemi fin-nervaturi tieghek** – tista' tinnota tmewwit, tingiz jew hruq f'idejk, saqajk, riglejk jew dirghajk, sensazzjoni mnaqqa jew dgħufija tal-moviment (newropatija periferali).

Ara sezzjoni 4 għal-lista shiħa ta' effetti sekondarji magħrufa.

### Testijiet u ċċekkjar

It-tabib tieghek se jagħmillek testijiet tad-demem u jista' jagħmillek testijiet tal-għajnejn waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

### Medicini ohra u Unituxin

Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra. Dawn jinkludu medicini miksuba mingħajr riċetta u medicini li ġejjin mill-ħxejjex.

B' mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk dan l-aħħar irċivejt:

- medicini msejħa 'kortikosteroidi' – dawn jistgħu jaffettwaw l-attività tas-sistema immunitarja tieghek, li hi importanti għal Unituxin biex jaħdem.
- 'immunoglobulina ġol-vini' – m'għandekx tingħata dan it-tip ta' medicina fil-ġimagħtejn qabel il-kura b'Unituxin u għal mill-inqas ġimgħa wara li l-kura tkun intemmet.

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel ma tingħata Unituxin.

### Tqala

- Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tingħata din il-medicina.
- Jekk hu possibbli għalik li toħroġ tqila u m'intix tuża kontraċezzjoni, kellem lit-tabib tieghek qabel ma tingħata din il-medicina.
- Hu rakkomandat li tuża l-kontraċezzjoni għal 6 xhur wara t-twaqqif ta' din il-medicina.

### Treddigh

- Jekk qed tredda', kellem lit-tabib jew lill-infermiera tieghek qabel ma tingħata din il-medicina.
- M'għandekx tredda' waqt il-kura b' din il-medicina. Dan hu għaliex mhux magħruf jekk il-medicina tistax tghaddi fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-intervall rakkomandat bejn it-twaqqif tal-kura u t-treddigh hu ta' 6 xhur.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Unituxin għandu ħafna effetti sekondarji, u dawn se jaffettwaw il-ħila tieghek li ssuq u tuża l-magni.

### Unituxin fiħ is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża. Dan ifisser li hi essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

## 3. Kif se jingħata Unituxin

Unituxin se jingħatalek minn tabib jew infermier waqt li tkun l-isptar. Jingħata bħala dripp f'waħda mill-vini tieghek (infużjoni ġol-vina).

Unituxin jintuża ma' tliet medicini ohrajn imsejħa:

- Isotretinoin
- GM-CSF
- IL-2

Dawn il-medicini se jingħatawlek fuq perjodu ta' sitt korsijiet. Kull kors idum xahar. M'intix se tingħata l-medicini kollha f'kull kors.

## **Kemm mediċina se tinghata**

Unituxin se jinghatalek f'hamsa minn mis-sitt korsijiet. Id-doża rakkomandata hija ta' 17.5 mg/m<sup>2</sup>. It-tabib tieghek ser jikkalkula d-doża tieghek ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tieghek.

### **Waqt korsijiet (xhur) 1, 3 u 5**

- Unituxin jinghata bhala dripp f'wahda mill-vini tieghek – għal madwar 10 sigħat kuljum għal erbat ijiem.
- GM-CSF jinghata jew bhala injezzjoni taht il-ġilda jew bhala dripp f'wahda mill-vini tieghek kuljum għal 14-il jum.
- Inti se tinghata isotretinoin biex tiehdu mill-halq għall-aħħar 14-il jum ta' kull kors.

### **Waqt korsijiet (xhur) 2 u 4**

- Unituxin jinghata bhala dripp f'wahda mill-vini tieghek – għal madwar 10 sigħat kuljum għal erbat ijiem.
- IL-2 hija jinghata bhala dripp f'wahda mill-vini tieghek għal erbat ijiem konsekuttivi (infużjoni kontinwa) – għall-ewwel erbat ijiem tal-ewwel ġimgħa u l-ewwel erbat ijiem tat-tieni ġimgħa ta' kull kors.
- Inti se tinghata isotretinoin biex tiehdu mill-halq għall-aħħar 14-il jum ta' kull kors.

### **Waqt kors (xahar) 6**

- Inti se tinghata biss isotretinoin biex tiehdu mill-halq.

It-tabib jew l-infermier tieghek se jiċċekkjawk matul u wara l-infużjoni. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji, it-tabib tieghek jista' jżid il-hin permess għall-infużjoni ta' Unituxin sa 20 siegħa. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew l-infermier tieghek.

## **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bhal kull mediċina ohra, din il-mediċina, li tinghata ma' GM-CSF, IL-2 and isotretinoin, tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma' jidhrux f'kulhadd.

### **Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:**

- Kwalunkwe tip ta' reazzjoni allergika jew reazzjoni ohra fis-sit tal-injezzjoni – is-sintomi jistgħu jinkludu raxx tal-ġilda, horriqija, nefha fil-wiċċ jew il-gerżuma, sturdament, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew palpitazzjonijiet, ikollok qtugh ta' nifs u diffikultà biex tiehu n-nifs, deni, thossok imdardar, uġiġh fil-ġogi tieghek.
- Nefha mgħaġġla tad-dirghajn, ringlejn u partijiet ohrajn tal-ġisem, tnaqqis mgħaġġel fil-pressure tad-dem, mejt u diffikultajiet biex tiehu n-nifs (Sindrome ta' Tnixxija Kapillari).
- Kwalunkwe tip ta' wġiġh: fl-istonku, gerżuma, sider, wiċċ, idejn, saqajn, ringlejn jew dirghajn (bhal tmewwit, tmemnim jew hruq), dahar, għonq, ġogi, għadam, muskoli, halq, għajnejn, partijiet ġenitali.

Dawn huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni).

Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament.

### **Effetti sekondarji ohra li jista' jkollok b'din il-mediċina jinkludu:**

**Effetti sekondarji komuni hafna** ((jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- soghla
- ħakk
- telf ta' aptit
- dijarea, tirremetti
- pressjoni baxxa tad-demm li tista' tikkawża li thossok stordut jew li jhossok ħazin jew pressjoni gholja
- testijiet tad-demm b'riżultat mhux normali bħal għadd baxx ta' plejtlits, għadd baxx ta' ta' ċelluli tad-demm ħomor jew bojod, livell baxx ta' albumina (dan jista' jikkawża nefha u jgħiegħlek thossok dghajjed u għajjen), funzjoni mhux normali tal-fwied, livell baxxi ta' potassium, sodium, calcium, phosphates, jew livell għoli ta' glucose.

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- telf ta' piż, żieda fil-piż
- tertir ta' bard
- uġiġħ ta' ras
- thossok għajjen, irritabbli
- stitikezza, demm fl-ippurjar
- ħsara fin-nervaturi madwar il-ġisem li tista' taffettwa l-moviment
- viżta mċajpra, li tkun sensitiv għad-dawl, il-ħbub t'għajnejk jibqgħu kbar ('dilatati')
- ma tkunx tista' tagħmel awrina, demm jew proteina fl-awrina
- riskju oghla li jkollok infezzjonijiet speċjalment mit-tagħmir li jintuża biex jagħtik il-medicina, infezzjonijiet fid-demm jew fl-imsaren
- problemi tal-ġilda fejn tkun inghatat l-injezzjoni, raxx aħmar b'ħafas zehar
- testijiet tad-demm b'riżultat mhux normali bħal livelli baxxi ta' magnesium, glucose, livell għoli ta' acidi jew kreatinina

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- ħbub tal-għajnejn li ma jkunux indaq
- fluwidu fil-pulmun jew madwar il-pulmun
- insufficjenza tal-kliewi
- tirojde attiva zzejjed
- mard tas-serum – marda simili għal allergija
- ritmu anormali tal-qalb
- nefha fil-parti ta' wara tal-moħħ (Sindrome ta' Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri) – is-sintomi jistgħu jinkludu pressjoni tad-demm gholja, uġiġħ ta' ras, aċċessjonijiet, tibdil fil-vista jew fl-imġiba, thossok bi nghan jew għajjen.
- sindrome uremiku emolitiku atipiku (aHUS) – marda li taffettwa s-sistema tad-demm u l-kliewi – is-sintomi jistgħu jinkludu sintomi li jixbhu l-influenza li ma jfiqix, konfużjoni, letargija, telf ta' aptit, jew awrina skura.

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Unituxin

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet f'kundizzjonijiet ambjentali (inqas minn 25°C). Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ghoti.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. It-tabib jew l-infermier se jarmu medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Unituxin

- Is-sustanza attiva hi dinutuximab. Kull kunjett fih 17.5 mg ta' dinutuximab f'5 mL. Kull mL ta' konċentrat fih 3.5 mg ta' dinutuximab.
- Is-sustanzi l-oħra huma histidine, polysorbate 20 (E 432), sodium chloride u ilma għall-injezzjoni. Ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar is-sodium.

### Kif jidher Unituxin u l-kontenut tal-pakkett

Unituxin hu soluzzjoni ċara u bla kulur għall-infuzjoni, ipprovduta f'kunjett ta' hejġ ċar. Kartuna waħda jkun fiha kunjett wiehed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura. Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

<----->

### Požologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Unituxin hu ristrett għall-użu fl-isptar biss u jrid jingħata biss taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji onkoloġici. Irid jingħata minn professjonist fil-qasam mediku li jkunu ppreparati biex jimmaniġġjaw reazzjonijiet allergici severi, li jinkludu anafilassi, f'ambjent fejn is-servizzi kompleti ta' risuxxittazzjoni jkunu disponibbli immedjatament.

### Požologija

Unituxin għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' hames korsijiet b'doża ta' kuljum ta' 17.5 mg/m<sup>2</sup>. Jingħata f'Jiem 4-7 matul Korsijiet 1, 3, u 5 (kull kors idum madwar 24 jum) u f'Jiem 8-11 matul Korsijiet 2 u 4 (kull kors idum madwar 28 jum).

Il-kors ta' kura jikkonsisti minn dinutuximab, GM-CSF, IL-2, u isotretinoin, mogħtija fuq perjodu ta' sitt korsijiet konsekuttivi. Il-kors shih tad-dożagġ qed jiġi deskritt fil-qosor f'Tabella 1 u f'Tabella 2.

**Tabella 1:** Skeda ta' dożagġ għal Korsijiet 1, 3, u 5 għal Unituxin, GM-CSF u isotretinoin

Jum	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
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								
Isotretinoin <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Fattur li jstimula kolonji tal-makrofagi tal-granuloċiti (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/jum, mogħtija jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (rakkomandat bil-qawwa) jew infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' sagħtejn.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17.5 mg/m<sup>2</sup>/jum, mogħtija jew permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 10–20 siegħa.

<sup>3</sup> Isotretinoin: għal piż tal-ġisem ta' aktar minn 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' 160 mg/m<sup>2</sup>/jum; għal piż tal-ġisem sa 12 kg: 2.67 mg/kg mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' kuljum ta' 5.33 mg/kg/jum (qarreb id-doża għall-eqreb 10 mg).

**Tabella 2:** Skeda ta' dożagġ ta' Korsijiet 2 u 4 għal Unituxin u IL-2; Skeda ta' dożagġ ta' Korsijiet 2, 4, u 6 għal isotretinoin

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

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2): 3 MIU/m<sup>2</sup>/jum mogħtija permezz ta' infużjoni kontinwa ġol-vini fuq perjodu ta' 96 f'Jiem 1-4 u 4.5 MIU/m<sup>2</sup>/jum f'Jiem 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17.5 mg/m<sup>2</sup>/jum, mogħtija jew permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 10–20 siegħa.

<sup>3</sup> Isotretinoin: għal piż tal-ġisem ta' aktar minn 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' 160 mg/m<sup>2</sup>/jum; għal piż tal-ġisem sa 12 kg: 2.67 mg/kg mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum għal doża totali ta' kuljum ta' 5.33 mg/kg/jum (qarreb id-doża għall-eqreb 10 mg).

Qabel ma tibda kull kors ta' kura, irreferi għal Tabella 3 għal lista ta' kriterji li jridu jiġu evalwati.

**Tabella 3:** Kriterji kliniċi li jridu jiġu evalwati qabel il-bidu ta' kull kors ta' kura b'Unituxin

<b>Tossiċità tas-sistema nervuza ċentrali (central nervous system, CNS)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm it-tossiċità tas-CNS tkun ta' Grad 1 jew tghaddi u/jew id-disturb tal-aċċessjonijiet ikun ikkontrollat tajjeb</li> </ul>
<b>Disfunzjoni tal-fwied</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-ewwel kors sakemm alanine aminotransferase (ALT) ikun ta' inqas minn 5 darbjet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). Dewwem il-bidu ta' korsijiet 2-6 sakemm ALT ikun ta' inqas minn 10 darbjet tal-ULN.</li> </ul>
<b>Tromboċitopenija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun mill-inqas 20,000/µL.</li> <li>Jekk pazjent ikollu metastasi tas-CNS, dewwem il-bidu kors u agħti trasfużjoni tal-plejtlits biex iżzomm l-għadd tal-plejtlits mill-inqas 50,000/µL.</li> </ul>
<b>Disfunzjoni respiratorja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm dispnea waqt li l-persuna tkun mistrieħa tkun fieqet, u/jew isaturazzjoni tal-ossigenu periferali tkun ta' mill-inqas 94% fl-arja tal-kamra.</li> </ul>
<b>Disfunzjoni tal-kliewi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm it-tneħħija tal-kreatinina jew ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (glomerular filtration rate, GFR) tkun ta' mill-inqas 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Infjezzjoni sistemika jew sepsis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-kors sakemm l-infjezzjoni sistemika jew is-sepsis ikunu fiequ.</li> </ul>



<b>Lewkopenija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dewwem il-bidu tal-ewwel kors sakemm l-ghadd assolut ta' fagoċiti (absolute phagocyte count, APC) ikun ta' mill-inqas 1,000/<math>\mu</math>L.</li> </ul>

Minbarra l-kriterji msemmija hawn fuq, il-ġudizzju tat-tabib irid jintuża fl-evalwazzjoni tal-funzjonijiet kardjovaskulari tal-pazjent.

### Modifikazzjoni tad-doża

Tabella 4 tipprovdi gwida għal modifikazzjoni tad-doża għal dinutuximab, GM-CSF u IL-2. Jekk il-pazjenti jissodisfaw il-kriterji għat-twaqqif ta' dawn il-medicini, il-kura tista' tkompli b'isotretinoin kif indikat klinikament.

**Tabella 4:** Gwida għal modifikazzjoni tad-doża għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi li jiżviluppaw mill-kura waqt l-ġhoti ta' dinutuximab flimkien ma' GM-CSF, IL-2 u isotretinoin.

<b>Reazzjonijiet allergiċi</b>	
<i>Grad 1 jew 2</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>Agħti miżuri ta' appoġġ</li> </ul>
Wara l-fejqa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kompli l-infużjoni bir-rata originali. Jekk ma tkunx ittollerata, naqqas ir-rata għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> </ul>
<i>Grad 3 jew 4</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf immedjatament dinutuximab u GM-CSF ġol-vini jew IL-2.</li> <li>Agħti miżuri ta' appoġġ</li> </ul>
Wara l-fejqa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk is-sinjali u s-sintomi jghaddu malajr bil-miżuri t'hawn fuq, l-infużjoni b'dinutuximab tista' titkompla b'rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>Tergax tibda GM-CSF jew IL-2 sal-jum ta' wara.</li> <li>Għal korsijiet b'GM-CSF, agħti GM-CSF b'rata ta' 50% tad-doża u ibda fil-jum ta' wara, u ikun ittollerat, GM-CSF jista' jingħata fid-doża sħiħa wara li jitlestha d-dożaġġ b'dinutuximab għal dak il-kors.</li> <li>Għal korsijiet b'IL-2, agħti IL-2 b'rata ta' 50% tad-doża u ibda fil-jum ta' wara u kompli għall-bqija tal-kors.</li> <li>Jekk is-sintomi jergghu jseħhu biż-żieda ta' GM-CSF jew IL-2, waqqaf GM-CSF jew IL-2 u dinutuximab.</li> <li>Jekk is-sintomi jfiegħu fil-jum ta' wara, erga' ibda dinutuximab b'rata ttollerata mingħajr GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
Is-sintomi jergghu jseħhu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 għal dak il-jum.</li> <li>Jekk is-sintomi jghaddu f'dak il-jum, erga' kompli fil-jum ta' wara bi premedikazzjoni f'ambitu ta' kura intensiva.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Żomm ir-rata ttollerata ta' infużjoni b'dinutuximab għall-korsijiet kollha sussegwenti b'GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
<b>Anafilassi</b>	
<i>Grad 3 jew 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b'mod permanenti.</li> </ul>
<b>Sindrome ta' tnixxija kapillari</b>	
<i>Grad 3 (sever)</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF ġol-vini jew IL-2.</li> <li>Agħti miżuri ta' appoġġ</li> </ul>
Wara l-fejqa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>Kompli GM-CSF jew IL-2 il-jum wara b'rata ta' 50% tad-doża sal-ahhar doża ta' dinutuximab għal dak il-kors.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk pazjent ikun ittollera doża ta' 50% ta' GM-CSF jew IL-2, ibda f'dik id-doża u rata ta' dinutuximab ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa. Jekk tkun ittollerata, žid GM-CSF jew IL-2 għad-doża sħiħa fil-jum li jmiss.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk GM-CSF ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aghți dinutuximab wahdu għall-bqija tal-korsijiet b'GM-CSF.</li> <li>Jekk IL-2 ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, issostitwixxih b'GM-CSF għall-bqija tal-korsijiet b'IL-2.</li> </ul>
<b>Grad 4 (ta' theddida għall-hajja)</b>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 għal dak il-jum.</li> <li>Aghți miżuri ta' appoġġ</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk isehh is-sindrome ta' tnixxija kapillari matul il-kors b'IL-2, issostitwixxi GM-CSF għall-bqija tal-korsijiet b'IL-2.</li> <li>Jekk is-sindrome ta' tnixxija kapillari ikun sehh matul kors b'GM-CSF, aghți dinutuximab wahdu għal korsijiet sussegwenti b'GM-CSF.</li> </ul>
<b>Iponatremija</b>	
<i>Grad 4 (ta' theddida għall-hajja) - &lt; 120 mmol/L minkejja mmanigġjar adasttat tal-fluwidu</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b' mod permanenti.</li> </ul>
<b>Pressjoni baxxa</b>	
<i>BP sintomatika u/jew sistolika ta' inqas minn 70 mmHg jew tnaqqis li jkun aktar minn 15% taht il-linja bażi</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF għol-vini jew IL-2.</li> <li>Aghți miżuri ta' appoġġ</li> </ul>
Wara l-fejtan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Naqqas ir-rata ta' infużjoni għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> <li>Jekk il-pressjoni tad-dem (blood pressure, BP) tibqa' stabbli għal mill-inqas sagħtejn, erga' ibda GM-CSF jew IL-2.</li> <li>Jekk il-BP tibqa' stabbli għal mill-inqas sagħtejn wara GM-CSF jew IL-2 ikun reġġhu nbdew, zid l-infużjoni b' dinutuximab għal 1.75 mg/m<sup>2</sup>/siegħa.</li> </ul>
Is-sintomi jergħu jsehhu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.</li> <li>Erga' ibda dinutuximab b' rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa għal darbha l-BP tkun stabbli.</li> </ul>
Wara l-fejtan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erga' ibda GM-CSF jew IL-2 fil-jum wara b' rata ta' 50% tad-doża jekk il-BP tibqa' stabbli.</li> <li>Ibda GM-CSF jew IL-2 f' rata ta' 50% tad-doża meta jingħataw ma' dinutuximab. Imbagħad zid għad-doża shiha jekk tkun ittollerata għall-bqija tal-kors.</li> <li>Jekk GM-CSF ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aghți dinutuximab wahdu għall-bqija tal-kors.</li> <li>Jekk IL-2 ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aghți dinutuximab wahdu għall-bqija tal-kors.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibda GM-CSF jew IL-2 b' rata ta' 50% tad-doża, zid għad-doża shiha jekk ikun ittollerat fil-jum li jmiss.</li> <li>Jekk GM-CSF ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, aghți dinutuximab wahdu għall-bqija tal-korsijiet b'GM-CSF.</li> <li>Jekk IL-2 ma jigix ittollerat fir-rata ta' 50% tad-doża, issostitwixxih b'GM-CSF għall-bqija tal-korsijiet b'IL-2.</li> </ul>
<b>Disturbi newroloġiċi tal-ghajnejn</b>	
<i>Habba tal-ghajn dilata b' sensitività batuta għad-dawl</i>	
Bidu tas-sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
Wara l-fejtan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aghți dinutuximab b' rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u erga' ibda GM-CSF jew IL-2.</li> </ul>
Is-sintomi jergħu jsehhu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Waqqaf dinutuximab, GM-CSF u IL-2 għall-bqija tal-korsijiet.</li> </ul>
Korsijiet sussegwenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk l-anormalitajiet jibqgħu stabbli jew imorru għall-ahjar qabel il-kors li jkun imiss, aghți dinutuximab f' rata ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u doża shiha ta' GM-CSF jew IL-2.</li> <li>Jekk ikun ittollerat mingħajr ma s-sintomi jmorru għall-ahjar, aghți dinutuximab f' rata ta' 1.75 mg/m<sup>2</sup>/siegħa għal korsijiet sussegwenti.</li> <li>Jekk is-sintomi jergħu jsehhu, waqqaf dinutuximab, GM-CSF u IL-2 għall-bqija tal-korsijiet.</li> </ul>

<b>Mard tas-serum</b>	
<i>Grad 4 (ta' theddida għall-hajja)</i>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b' mod permanenti.
<b>Infezzjoni sistemika jew sepsis</b>	
<i>Grad 3 jew 4</i>	
Bidu tas-sintomi	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 għall-bqija tal-kors.
Wara l-fejtan	• Kompli bil-korsijiet ta' dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 li jkunu ppjanati sussegwentement.
<b>Ugħigh</b>	
<i>Grad 4</i>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.
<b>Newropatija periferali</b>	
<i>Newropatija tal-moviment periferali ta' Grad 2</i>	
Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b' mod permanenti	
<i>Grad 3 (tibdil sensorju għal aktar minn ġimagħtejn, dgħufija objettiva tal-moviment) jew Grad 4</i>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2.
<b>Sindrome Uremiku Emolitiku Atipiku</b>	
	• Waqqaf dinutuximab u GM-CSF jew IL-2 b' mod permanenti.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Unituxin fit-tfal li jkollhom inqas minn 12-il xahar ma ġewx determinati s'issa.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Unituxin m'għandux jingħata bħala push ġol-vini jew injezzjoni bolus. Għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 10 sigħat. L-infużjoni tinbeda b' rata ta' doża ta' 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u titkompli f' din ir-rata għal 30 minuta; ir-rata mbagħad tridied għal 1.75 mg/m<sup>2</sup>/siegħa u titkompli f' din ir-rata għall-bqija tal-infużjoni, jekk tkun ittollerata. It-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż għal sa 20 siegħa biex jgħin halli jiġu mminimizati r-reazzjonijiet matul l-infużjoni li ma jirrispondux b' mod adegwat għal miżuri oħra ta' appoġġ. L-infużjoni trid tintemm wara 20 siegħa, anki jekk id-doża shiħa ma tkunx tista' tingħata f' dan il-perjodu ta' hin.

Il-premedikazzjoni għandha dejjem tiġi kkunsidrata qabel tibda kull infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6 tal-SmPC.

### Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva (Grad 4) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 tal-SmPC.

### Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Reazzjonijiet allergiċi

Premedikazzjoni b' antihistamine (eż. hydroxyzine jew diphenhydramine) għandha tingħata permezz ta' injezzjoni ġol-vini madwar 20 minuta qabel tibda kull infużjoni b' dinutuximab. Hu rakkomandat li prodott mediċinali b' antihistamine jiġi ripetut kull 4-6 sigħat kif meħtieġ matul l-infużjoni ta' Unituxin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinkali u sintomi ta' reazzjonijiet tal-infużjoni għal 4 sigħat wara li titlesta l-infużjoni b' Unituxin.

Epinephrine (adrenaline) u hydrocortisone għal għoti ġol-vini, għandhom ikunu disponibbli immedjatament fejn is-sodda tal-pazjent waqt l-għoti ta' dinutuximab, biex timmanigġja reazzjonijiet allergiċi ta' theddida għall-hajja. Hu rakkomandat li l-kura għal reazzjonijiet bħal dawn tkun tinkludi hydrocortisone mogħti

permezz ta' bolus ġol-vini, u epinephrine mogħti permezz ta' bolus ġol-vini darba kull 3–5 minuti kif meħtieġ skont ir-rispons kliniku.

Skont is-severità tar-reazzjoni allergika, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas jew il-kura titwaqqaf.

#### Sindrome ta' tnixxija kapillari

Sindrome ta' tnixxija kapillari hu aktar probabbli meta dinutuximab jingħata flimkien ma' IL-2. Hu rakkomandat li tagħti metolazone orali jew furosemide ġol-vini kull 6–12-il siegħa kif meħtieġ. Ossigenu supplimentari, appoġġ respiratorju, u terapija ta' sostituzzjoni tal-albumina għandhom jintużaw kif meħtieġ skont ir-rispons kliniku.

Sintomi u sinjali karatteristiċi jinkludu pressjoni baxxa, edema ġeneralizzata, axxite, dispnea, edema pulmonari u insuffiċjenza akuta tal-kliewi assoċjata ma' ipoalbuminemia u emakoncentrazzjoni.

#### Uġiġħ

Uġiġħ sever (Grad 3 jew 4) iseħħ l-aktar ta' spiss matul l-ewwel kors ta' 4 jjiem b'dinutuximab, hafna drabi jonqos maż-żmien f'korsijiet sussegwenti.

Għal uġiġħ sever, ir-rata tal-infużjoni ta' Unituxin għandha titnaqqas għal 0.875 mg/m<sup>2</sup>/siegħa. Unituxin għandu jitwaqqaf jekk l-uġiġħ ma jiġix ikkontrollat b'mod adegwat minkejja t-tnaqqis fir-rata tal-infużjoni u l-bidu ta' miżuri massimi ta' appoġġ.

Paracetamol għandu jingħata b'mod orali 20 minuta qabel il-bidu ta' kull infużjoni b'dinutuximab, u jiġi ripetut kull 4-6 sigħat kif meħtieġ. Dożagġ regolari kull 4–6 sigħat hu rakkomandat meta IL-2 jingħata fl-istess hin. Jekk ikun meħtieġ għal uġiġħ persistenti, ibuprofen għandu jingħata b'mod orali kull 6 sigħat bejn id-dozi ta' paracetamol. Ibuprofen m'għandux jingħata jekk ikun hemm evidenza ta' tromboċitopenija, hrug ta' demm, jew disfunzjoni renali.

Opjojde, bħal morphine sulphate, hu rakkomandat li jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini qabel kull infużjoni b'dinutuximab u jitkompla bħala infużjoni ġol-vini matul u sa sagħtejn wara li l-kura titlesta. Hu rakkomandat li dozi addizzjonali ta' bolus ġol-vini ta' opjojde jingħataw skont il-htieġa għal kura ta' wġiġħ sa darba kull sagħtejn waqt l-infużjoni b'dinutuximab. Jekk il-morfina ma tkunx ittollerata, allura fentanyl jew hydromorphone jistgħu jintużaw.

Lidocaine jista' jingħata bħala infużjoni ġol-vini (2 mg/kg f' 50 mL ta' 0.9% sodium chloride) fuq perjodu ta' 30 minuta qabel il-bidu ta' kull infużjoni b'dinutuximab u jitkompla permezz ta' infużjoni ġol-vini b'rata ta' 1 mg/kg/siegħa sa sagħtejn wara l-kura titlesta. L-infużjoni ta' lidocaine għandha titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa sturdament, tnewwit periorali, jew żanżin fil-widnejn.

Gabapentin jista' jingħata fil-hin meta tinbeda l-premedikazzjoni bil-morfina, b'doża orali ta' 10 mg/kg/jum. Id-doża tista' tiżded sussegwentement (sa massimu ta' 60 mg/kg/jum jew 3600 mg/jum) kif meħtieġ għall-immaniġġjar tal-uġiġħ.

#### Pressjoni baxxa

Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (10 mL/kg) ġol-vini għandha tingħata fuq perjodu ta' siegħa dritt qabel l-infużjoni b'dinutuximab. Jekk iseħħ pressjoni baxxa, din tista' tiġi ripetuta, jew albumina vini jew ċelluli tad-demm homor ippakkjati jistgħu jingħataw kif indikat klinikament. Hu rakkomandat li t-terapija b'vasopressors tingħata wkoll jekk ikun meħtieġ sabiex terġa' tohloq pressjoni adegwata ta' perfużjoni.

#### Disturbi newroloġiċi tal-ġhajnejn

Jistgħu jseħħu disturbi tal-ġhajnejn, speċjalment b'korsijiet ripetuti. Dawn il-bidliet normalment ifiequ maż-żmien u mhumiex permanenti. Il-pazjenti għandu jsirilhom eżami oftalmiku qabel jibdew it-terapija u jiġu mmonitorjati għal tibdil fil-vista.

### Disfunzjoni tal-fwied

Monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied hu rakkomandat matul l-immunoterapija b' dinutuximab.

### Infezzjonijiet sistemici

Il-pazjenti tipikament ikollhom kateter venuż ċentrali in situ u bħala konsegwenza ta' ASCT fil-passat, x'aktarx li se jkunu immunokompromessi matul it-terapija, u għalhekk, f'riskju li jiżviluppaw infezzjoni sistematika. Il-pazjenti m'għandu jkollhom l-ebda evidenza ta' infezzjoni sistemika, u kwalunkwe infezzjoni identifikata għandha tkun taħt kontroll qabel ma tibda t-terapija.

### Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Anormalitajiet fl-elettroliti ġew irrappurtati f'pazjenti li reivew Unituxin. L-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati ta' kuljum matul it-terapija b' Unituxin.

### Sindrome Uremiku Emolitiku Atipiku

Sindromu uremiku emolitiku fl-senza ta' infezzjoni dokumentata u li tirrizulta f'insuffiċjenza tal-kliewi, abnormalitajiet fl-elettroliti, anemija, u pressjoni għolja ġew irrappurtati. Miżuri ta' appoġġ għandhom jinbdeu, li jinkludu l-kontroll tal-istat ta' idratazzjoni, abnormalitajiet fl-elettroliti, pressjoni għolja, u anemija.

### Tehid ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, Dan ifisser li hi essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati