

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 3,5 mg dinutuksymabu.

Każda fiolka zawiera 17,5 mg dinutuksymabu w 5 ml.

Dinutuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w hodowli mysich komórek szpiczakowych (Sp2/0) w technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 5 ml fiolka zawiera 17,2 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Przejrzysty, bezbarwny płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Unituxin przeznaczony jest do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku od 12 miesięcy do 17 lat, których wcześniej leczono za pomocą chemioterapii indukcyjnej z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapii mieloablacyjnej oraz autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT). Podawany jest w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interleukiną-2 (IL-2) oraz izotretynoiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Unituxin stosowany jest wyłącznie w warunkach szpitalnych, a jego podawanie musi być ściśle monitorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych. Produkt leczniczy musi być podawany przez pracownika opieki zdrowotnej przygotowanego do reagowania na ostre odpowiedzi alergiczne, w tym anafilaksję, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji.

Dawkowanie

Unituxin podawany jest w formie infuzji dożylniej w pięciu cyklach, w dawce dobowej wynoszącej 17,5 mg/m² pc. Podawany jest w dniach 4-7 w czasie cykli 1, 3 i 5 (każdy cykl trwający około 24 dni) oraz w dniach 8-11 w czasie cykli 2 i 4 (każdy cykl trwający około 28 dni).

Schemat leczenia obejmuje dinutuksymab, GM-CSF, IL-2 oraz izotretynoinę podawane w toku sześciu kolejnych cykli. Szczegółowy plan dawkowania określono w treści Tabeli 1 oraz Tabeli 2.

Tabela 1: cykle 1, 3 i 5, dawkowanie produktu leczniczego Unituxin, GM-CSF i izotretynoiny

Dzień	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	
Dinutuksymab ²				X	X	X	X								
Izotretynoina ³											X	X	X	X	X

¹ Czynn timerystymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF): 250 µg/m² pc./dobę, podawane we wstrzyknięciu podskórnym (zdecydowanie zalecane) lub 2-godzinnej infuzji dożylniej.

² Dinutuksymab: 17,5 mg/m² pc./dobę, podawany w formie 10-20-godzinnej infuzji dożylniej.

³ Izotretynoina: dla masy ciała powyżej 12 kg: 80 mg/m² pc. podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 160 mg/m² pc./dobę; dla masy ciała do 12 kg: 2,67 mg/kg podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 5,33 mg/kg/dobę (zaokrąglić dawkę do najbliższych 10 mg).

Tabela 2: cykle 2 i 4, dawkowanie produktów leczniczych Unituxin i IL-2; cykle 2, 4 i 6, dawkowanie izotretynoiny

Dzień	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		
Dinutuksymab ²								X	X	X	X		
Izotretynoina ³													X

¹ Interleukina-2 (IL-2): 3 MIU/m² pc./dobę podawana w formie ciągłego, 96-godzinnego wlewu dożylnego w dniach 1-4 oraz 4,5 MIU/m² pc./dobę w dniach 8-11.

² Dinutuksymab: 17,5 mg/m² pc./dobę, podawany w formie 10-20 godzinnej infuzji dożylniej.

³ Izotretynoina: dla masy ciała powyżej 12 kg: 80 mg/m² pc. podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 160 mg/m² pc./dobę; dla masy ciała do 12 kg włącznie: 2,67 mg/kg podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 5,33 mg/kg/dobę (zaokrąglić dawkę do najbliższych 10 mg).

Przed rozpoczęciem każdego z cykli leczenia, należy odnieść się do Tabeli 3 w celu sprawdzenia wykazu kryteriów wymagających oceny.

Tabela 3: Kryteria kliniczne, które muszą być ocenione przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem leczniczym Unituxin

Toksyczność dla ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
Należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu osiągnięcia toksyczności stopnia 1. lub ustąpienia toksyczności dla OUN i/lub zapewnienia odpowiedniej kontroli nad zaburzeniami drgawkowymi
Zaburzenia czynności wątroby
Należy opóźnić rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia do czasu obniżenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) poniżej 5 x górna granica normy (GGN). Należy opóźnić rozpoczęcie cykli 2-6 do czasu obniżenia aktywności AlAT poniżej 10 x GGN.
Małopłytkowość
- Należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu osiągnięcia liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 20 000/µl - Jeśli u pacjenta występują przerzuty do OUN, należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu i przetoczyć płytki krwi w celu utrzymania liczby płytek na poziomie co najmniej 50 000/µl.
Zaburzenia czynności układu oddechowego
Należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu opanowania duszności spoczynkowej i/lub zapewnienia nasycenia krwi obwodowej tlenem na poziomie co najmniej 94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym.
Zaburzenia czynności nerek

Należy opóźnić leczenie do czasu, gdy klirens kreatyniny lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) osiągnie wartość co najmniej 70 ml/min/1,73 m² pc.
Zakażenie ogólnoustrojowe lub posocznica
Należy opóźnić leczenie do momentu opanowania zakażenia ogólnoustrojowego lub posocznicy.
Leukopenia
Należy opóźnić rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia do czasu osiągnięcia wartości całkowitej liczby fagocytów (APC) na poziomie co najmniej 1000/μl.

Obok powyższych kryteriów, należy przeprowadzić kliniczną ocenę czynności układu sercowo-naczyniowego pacjenta.

Modyfikacja dawkowania

Tabela 4 określa wskazówki modyfikacji dawkowania leków dinutuksymab, GM-CSF i IL-2. Jeśli pacjent spełnia kryteria przerwania podawania tych leków, leczenie może być kontynuowane z użyciem izotretynoiny, stosownie do wskazań klinicznych.

Tabela 4: Wskazówki modyfikacji dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w czasie podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną.

Reakcje alergiczne	
<i>stopnia 1. lub 2.</i>	
Wystąpienie objawów	- Zmniejszyć szybkość infuzji do 0,875 mg/m² pc./godz. - Zastosować leczenie wspomagające (patrz punkt 4.4)
Po ustąpieniu	Przywrócić pierwotną szybkość infuzji. Jeśli nie będzie tolerowana, zmniejszyć szybkość do 0,875 mg/m² pc./godz.
<i>stopnia 3. lub 4.</i>	
Wystąpienie objawów	- Natychmiast przerwać podawanie dinutuksymabu i dożylne podawanie GM-CSF lub IL-2. - Zastosować leczenie wspomagające (patrz punkt 4.4)
Po ustąpieniu	- Jeśli po zastosowaniu powyższych zaleceń objawy ustępują szybko, można wznowić infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. - Nie należy wznowiać podawania GM-CSF ani IL-2 do kolejnego dnia leczenia. - W cyklach z GM-CSF, począwszy od kolejnego dnia wznowić podawanie GM-CSF zmniejszoną do 50% dawką i, jeśli będzie tolerowane, można wznowić podawanie pełnej dawki GM-CSF po zakończeniu podawania dawki dinutuksymabu przewidzianej dla danego cyklu. - W cyklach z IL-2, począwszy od kolejnego dnia wznowić podawanie IL-2 zmniejszoną do 50% dawką i kontynuować do zakończenia cyklu. - W przypadku ponownego wystąpienia objawów po wznowieniu podawania GM-CSF lub IL-2, należy przerwać podawanie GM-CSF lub IL-2 i dinutuksymabu. - Jeśli objawy ustąpią w kolejnym dniu, wznowić podawanie dinutuksymabu w tolerowanej dawce bez GM-CSF lub IL-2.
Nawrót	- Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 w danym dniu. - Jeśli objawy ustąpią tego samego dnia, w kolejnym dniu wznowić terapię z premedykacją w warunkach intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.4).
Kolejne cykle	Utrzymywać tolerowaną szybkość infuzji dinutuksymabu we wszystkich kolejnych cyklach z GM-CSF lub IL-2.
Reakcja anafilaktyczna	
<i>stopnia 3. lub 4.</i>	

	Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
Zespół przeziakania włóścińczek	
<i>stopnia 3. (ciężki)</i>	
Wystąpienie objawów	- Przerwać podawanie dinutuksymabu i dożylne podawanie GM-CSF lub IL-2. - Zastosować leczenie wspomagające (patrz punkt 4.4)
Po ustąpieniu	- Wznović infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. - W kolejnym dniu wznowić podawanie GM-CSF lub IL-2 zmniejszoną do 50% dawką do czasu zakończenia podawania dawki dinutuksymabu przewidzianej dla danego cyklu.
Kolejne cykle	- Jeśli pacjent tolerował 50% dawki GM-CSF lub IL-2, rozpocząć podawanie tej dawki oraz infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. Jeśli leczenie będzie tolerowane, w kolejnym dniu zwiększyć dawkę GM-CSF lub IL-2 do pełnej dawki. - Jeśli GM-CSF nie jest tolerowany w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem GM-CSF należy podawać sam dinutuksymab. - Jeśli IL-2 nie jest tolerowana w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem IL-2 należy podawać GM-CSF zamiast IL-2.
<i>stopnia 4. (zagrożający życiu)</i>	
Wystąpienie objawów	- Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 w danym cyklu. - Zastosować leczenie wspomagające (patrz punkt 4.4)
Kolejne cykle	- Jeśli zespół przeziakania włóścińczek wystąpił w czasie cyklu z IL-2, w pozostałych cyklach IL-2 należy podawać GM-CSF zamiast IL-2. - Jeśli zespół przeziakania włóścińczek wystąpił w czasie cyklu GM-CSF, w pozostałych cyklach GM-CSF należy podawać sam dinutuksymab.
Hiponatremia	
<i>stopnia 4. (zagrożająca życiu) – < 120 mmol/l pomimo odpowiedniej podaży płynów</i>	
	Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
Hipotensja	
<i>Objawowe i/lub skurczowe ciśnienie krwi na poziomie poniżej 70 mmHg lub spadek przekraczający 15% stanu wyjściowego.</i>	
Wystąpienie objawów	- Przerwać podawanie dinutuksymabu i dożylne podawanie GM-CSF lub IL-2. - Zastosować leczenie wspomagające (patrz punkt 4.4)
Po ustąpieniu	- Wznović infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. - Jeśli ciśnienie krwi pozostanie stabilne w okresie co najmniej 2 godzin, wznowić podawanie GM-CSF lub IL-2. - Jeśli ciśnienie krwi pozostanie stabilne w okresie co najmniej 2 godzin od wznowienia GM-CSF lub IL-2, zwiększyć szybkość infuzji dinutuksymabu do 1,75 mg/m²pc./godz.
Nawrót	- Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2. - Wznović dinutuksymab z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. po ustabilizowaniu się ciśnienia krwi.
Po ustąpieniu	- W kolejnym dniu wznowić podawanie GM-CSF lub IL-2 zmniejszoną o 50% dawką, jeśli ciśnienie krwi pozostaje stabilne. - Podawać GM-CSF lub IL-2 zmniejszoną o 50% dawką do czasu zakończenia podawania wraz z dinutuksymabem. Następnie powrócić do pełnej dawki, jeśli będzie tolerowana, w pozostałej części cyklu. - Jeśli GM-CSF nie jest tolerowany w 50% dawce, do zakończenia cyklu należy podawać sam dinutuksymab. - Jeśli IL-2 nie jest tolerowana w 50% dawce, do zakończenia cyklu należy podawać sam dinutuksymab.

Kolejne cykle	• Rozpocząć podawanie zmniejszoną o 50% dawką GM-CSF lub IL-2, jeśli będzie tolerowana, w kolejnym dniu zwiększyć do pełnej dawki. • Jeśli GM-CSF nie jest tolerowany w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem GM-CSF należy podawać sam dinutuksymab. • Jeśli IL-2 nie jest tolerowana w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem IL-2 należy podawać GM-CSF zamiast IL-2.
Neurologiczne zaburzenia czynności oka	
<i>Rozszerzona źrenica z opóźnionym odruchem źrenicznym</i>	
Wystąpienie objawów	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2.
Po ustąpieniu	• Podawać dinutuksymab z szybkością 0,875 mg/m ² pc./godz. i wznowić GM-CSF lub IL-2.
Nawrót	• Przerwać podawanie dinutuksymabu, GM-CSF i IL-2 w pozostałych cyklach.
Kolejne cykle	• Jeśli zaburzenia ustabilizują się lub częściowo ustąpią do czasu kolejnego cyklu, należy podawać dinutuksymab z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. i pełną dawkę GM-CSF lub IL-2. • Jeśli leczenie będzie tolerowane bez nasilenia objawów, w kolejnych cyklach należy podawać dinutuksymab z szybkością 1,75 mg/m²pc./godz. • W przypadku nawrotu objawów przerwać podawanie dinutuksymabu, GM-CSF lub IL-2 w pozostałych cyklach.
Choroba posurowicza	
<i>stopnia 4. (zagrożająca życiu)</i>	
	• Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
Zakażenie ogólnoustrojowe lub posocznica	
<i>stopnia 3. lub 4.</i>	
Wystąpienie objawów	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 w pozostałej części cyklu.
Po ustąpieniu	• Wznowić podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 zgodnie z planem dla kolejnych cykli.
Ból	
<i>stopnia 4.</i>	
	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2.
Neuropatia obwodowa	
<i>stopnia 2. obwodowa neuropatia ruchowa</i>	
	• Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
<i>stopnia 3. (zmiany czuciowe trwające ponad 2 tygodnie, obiektywne osłabienie motoryczne) lub stopnia 4.</i>	
	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2.
Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy	
	• Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Unituxin u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Unituxin nie powinien być podawany w formie szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa. Należy podawać go w postaci 10-godzinnej infuzji dożylniej. Infuzję rozpoczyna się z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. przez 30 minut; następnie zwiększa się szybkość do 1,75 mg/m²pc./godz. i, o ile jest tolerowana, szybkość ta utrzymywana jest do zakończenia infuzji. Czas trwania infuzji można wydłużyć do

maksymalnie 20 godzin w celu zminimalizowania niepożądanych reakcji na infuzję (patrz punkty 4.4 i 4.8), jeśli nie są one w wystarczającym stopniu powstrzymywane przez leczenie wspomagające. Infuzja musi zostać zakończona po upływie 20 godzin nawet, jeśli nie udało się w tym czasie podać pełnej dawki produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem każdej infuzji należy zawsze rozważyć możliwość premedykacji (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość (stopnia 4.) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Na około 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu należy podać lek przeciwhistaminowy (np. hydroksyzynę lub difenhidraminę) w formie wstrzyknięcia dożylnego. Zaleca się ponowne podawanie leku przeciwhistaminowego stosownie do potrzeb co 4-6 godzin w czasie infuzji produktu Unituxin. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji poinfuzyjnych przez 4 godziny po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Unituxin.

W czasie podawania dinutuksymabu należy każdorazowo zapewnić bezpośredni dostęp przy łóżku pacjenta do epinefryny (adrenaliny) oraz hydrokortyzonu w postaci dożylnego na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych zagrażających życiu pacjenta. W przypadku wystąpienia takich reakcji zaleca się podanie hydrokortyzonu w formie bolusa dożylnego oraz epinefryny w formie bolusa dożylnego co 3-5 minut stosownie do potrzeb, zależnie od odpowiedzi klinicznej.

W zależności od nasilenia reakcji alergicznej należy zmniejszyć tempo infuzji lub przerwać leczenie (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zespół przeziakania włósniczek

Zespół przeziakania włósniczek z większym prawdopodobieństwem może występować w czasie podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z IL-2. Zaleca się podawanie metolazonu doustnie lub furosemidu dożylnie co 6-12 godzin, stosownie do potrzeb. Stosownie do potrzeb i zależnie od odpowiedzi klinicznej należy stosować suplementację tlenem, wspomaganie oddychania oraz terapię zastępczą z użyciem albuminy.

Do charakterystycznych przedmiotowych i podmiotowych objawów należą: niedociśnienie, uogólniony obrzęk, wodobrzusze, duszność, obrzęk płuc oraz ostra niewydolność nerek związana z hipoalbuminemią i zagęszczeniem krwi.

Ból

Ciężki ból (stopnia 3. lub 4.) występuje zazwyczaj w czasie pierwszego 4-dniowego cyklu dinutuksymabu i często ustępuje stopniowo wraz z kolejnymi cyklami leczenia.

W przypadku silnego bólu tempo infuzji produktu leczniczego Unituxin należy zmniejszyć do 0,875 mg/m²pc./godz. Podawanie produktu leczniczego Unituxin należy przerwać, jeśli dolegliwości bólowe nie są odpowiednio kontrolowane pomimo zmniejszenia tempa infuzji oraz wdrożenia maksymalnych środków zaradczych (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Na 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu należy podać paracetamol i powtarzać co 4-6 godzin, stosownie do potrzeb. Zaleca się regularne dawkowanie co 4-6 godzin w czasie podawania w skojarzeniu z IL-2. W przypadku wystąpienia uporczywego bólu należy podawać ibuprofen doustnie co

6 godzin, pomiędzy kolejnymi dawkami paracetamolu. Nie należy stosować ibuprofenu w przypadku wystąpienia objawów trombocytopenii, krwawienia lub zaburzenia czynności nerek.

Każdorazowo przed infuzją dinutuksymabu, w czasie jej trwania i do 2 godzin po jej zakończeniu, zaleca się podanie opioidu, przykładowo siarczanu morfiny, w formie infuzji dożylniej. Zaleca się podawanie dodatkowych dawek opioidu w bolusie dożylnym, stosownie do potrzeb, z częstotnością nie większą niż raz na 2 godziny w czasie trwania infuzji dinutuksymabu. W przypadku nietolerancji morfiny, można zastosować fentanyl lub hydromorfon.

Można również podać lidokainę w postaci wlewu dożylnego (2 mg/kg mc. w 50 ml 0,9% chlorku sodu) w okresie 30 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu i kontynuować jej podawanie w formie infuzji dożylniej z szybkością 1 mg/kg mc./godz. do maksymalnie 2 godzin po zakończeniu leczenia. Należy przerwać infuzję lidokainy, jeśli pacjent zacznie odczuwać zawroty głowy, drętwienie okolicy ust lub szum w uszach.

W momencie rozpoczęcia premedykacji z użyciem morfiny można podać doustną dawkę 10 mg/kg mc./dobę gabapentyny. Dawka ta może być następnie zwiększona (maksymalnie do 60 mg/kg mc./dobę lub 3600 mg/dobę) stosownie do potrzeb i występującego bólu.

Niedociśnienie

Przed rozpoczęciem infuzji dinutuksymabu należy dożylnie podać, w ciągu jednej godziny, chlorek sodu roztwór do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (10 ml/kg). W razie obniżenia ciśnienia krwi środek ten można podać ponownie lub, w zależności od wskazań klinicznych, można podać dożylnie albuminę lub koncentrat krwinek czerwonych. W razie konieczności w celu przywrócenia odpowiedniego ciśnienia perfuzyjnego zaleca się podanie środka wazopresyjnego.

Neurologiczne zaburzenia oka

Mogą wystąpić zaburzenia oka, w szczególności w przypadku wielokrotnych cykli leczenia (patrz punkt 4.8). W miarę upływu czasu zmiany te zwykle ustępują. Pacjentów należy poddać badaniu okulistycznemu przed rozpoczęciem leczenia oraz obserwować ich w celu wykrycia zaburzeń widzenia.

Zaburzenia czynności wątroby

W trakcie immunoterapii dinutuksymabem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby.

Zakażenia ogólnoustrojowe

Pacjentom zakłada się zazwyczaj centralny cewnik żylny in situ, a w wyniku przebytego wcześniej przeszczepu autologicznego (ASCT) ich odporność w czasie terapii może być obniżona, co skutkować może ryzykiem zakażenia ogólnoustrojowego. Należy potwierdzić brak objawów infekcji ogólnoustrojowej u pacjenta, zaś wszelkie zaobserwowane infekcje należy opanować przed rozpoczęciem terapii.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Unituxin donoszono o zaburzeniach równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia produktem leczniczym Unituxin należy monitorować stężenia elektrolitów.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Zespół hemolityczno-mocznicowy bez potwierdzonej infekcji prowadzi do niewydolności nerek, zaburzeń równowagi elektrolitowej, niedokrwistości i nadciśnienia. Należy wdrożyć środki zaradcze, w tym kontrolę stanu nawodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, nadciśnienia i niedokrwistości.

Spożycie sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek jest zasadniczo „wolny od sodu“.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć ryzyka interakcji z innymi stosowanymi równolegle produktami leczniczymi.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się stosowania ogólnoustrojowych produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy z uwagi na możliwe zakłócenie aktywacji układu immunologicznego, która jest konieczna dla skutecznego działania dinutuksymabu.

Immunoglobulina podawana dożylnie

Nie zaleca się dożylnego podawania immunoglobuliny po ASCT. Jeśli jest to konieczne, jej stosowanie musi być ograniczone do okresu pierwszych 100 dni po ASCT, ponieważ immunoglobulina może kolidować z zależną od dinutuksymabu cytotoksycznością komórkową. Nie można podawać immunoglobuliny na dwa tygodnie przed i na tydzień po zakończeniu cyklu leczenia produktem leczniczym Unituxin.

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje farmakodynamiczne

Ciężkie reakcje alergiczne z większym prawdopodobieństwem występować mogą w czasie podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z IL-2. Dlatego też należy zachować ostrożność w czasie podawania w skojarzeniu obu tych leków (patrz punkt 4.4)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania dinutuksymabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Dlatego ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Zaleca się, aby kobiety zdolne do zajścia w ciążę stosowały antykoncepcję przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii produktem leczniczym Unituxin.

Karmienie piersią

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających danych dotyczących przenikania dinutuksymabu do mleka ludzkiego. Podczas leczenia produktem Unituxin należy przerwać karmienie piersią. Zalecany okres pomiędzy zaprzestaniem leczenia i rozpoczęciem karmienia piersią wynosi 6 miesięcy.

Płodność

Wpływ dinutuksymabu na płodność u ludzi pozostaje nieznany. Badania wpływu na płodność na zwierzętach nie były prowadzone; jednakże nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na organy płciowe u samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Unituxin wywiera silny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zaobserwowane w toku czterech badań klinicznych (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A i DIV-NB-201) stosowania dinutuksymabu w leczeniu pacjentów (N=984) chorych na nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka podsumowano w Tabeli 5. Działła niepożądane definiowane są jako

zdarzenia niepożądane występujące z większą częstością w grupie pacjentów leczonych dinutuksymabem, GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną, w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą izotretynoinę w czasie głównego, randomizowanego, kontrolowanego badania ANBL0032 oraz będące w wiarygodny, mechanistyczny sposób powiązane z leczeniem dinutuksymabem. Terminologia oryginalnych raportów została zmieniona zgodnie z preferowaną terminologią (zgodnie ze słownikiem Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Tabela 5 streszcza niepożądane reakcje na lek zaobserwowane w czasie podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną. Ponieważ produkt leczniczy stosowany jest w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną, trudno jest ocenić związki przyczynowe pomiędzy określonymi działaniami niepożądanymi a poszczególnymi produktami leczniczymi.

Wśród najczęściej występujących (u ponad 30% pacjentów) działań niepożądanych zaobserwowanych w toku badań nad nerwiakiem zarodkowym wymienić można hipotensję (67%), ból (66%), nadwrażliwość (56%), gorączkę (53%), pokrzywkę (49%), zespół przesiąkania włósniczek (45%), niedokrwistość (45%), hipokaliemię (41%), obniżenie liczby płytek krwi (40%), hiponatremię (37%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (35%), obniżenie liczby limfocytów (34%) oraz obniżenie liczby neutrofilów (31%). Zaobserwowano również dodatkowe działania niepożądane typowe dla reakcji alergicznej - w tym wstrząs anafilaktyczny (18%) i skurcz oskrzeli (4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących dinutuksymab w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną streszczono w Tabeli 5. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów zgodnie ze słownikiem MedDRA oraz częstością występowania. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane zaobserwowane w czasie badań wśród pacjentów chorych na nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka przyjmujących dinutuksymab w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia związane ze sprzętem medycznym, zwiększenie podatności na zakażenia, bakteriemia, zapalenie jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna	Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	Zespół uwalniania cytokin	Choroba posurowicza
Zaburzenia endokrynologiczne			Nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hypoalbuminemia, hiperglikemia, zmniejszenie apetytu	Hipomagnezemia, kwasica, hipoglikemia	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		Neuralgia, neuropatia obwodowa, ból głowy	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia oka		Nieostre widzenie, fotofobia, rozszerzenie źrenic	Nierówne źrenice
Zaburzenia serca	Tachykardia (zatokowa, przedsionkowa, komorowa)		Migotanie przedsionków, arytmia komorowa
Zaburzenia naczyniowe	Zespół prześiąkania włóśniczek, hipotensja, nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Hipoksja, kaszel, duszność	Skurcz oskrzeli, obrzęk płuc	Świst krtaniowy, obrzęk krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności	Zaparcie, krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd	Wysypka plamisto-grudkowa	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, białkomocz, krwimocz	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, ból ¹ , obrzęk twarzy	Obrzęki obwodowe, dreszcze, zmęczenie, drażliwość. Zakażenie w miejscu podania	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, podwyższone stężenie kreatyniny, zwiększenie masy ciała	Wynik dodatni hodowli z próbki krwi

¹ Obejmuje preferowane określenia: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, ból stawów, ból pleców, ból pęcherza moczowego, ból kości, ból w klatce piersiowej, ból twarzy, ból dziąseł, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowy, ból karku, neuralgia, ból gardła, ból, ból kończyny oraz ból odbytu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Informacje na temat wskazań do zmniejszenia dawki lub przerwania podawania produktu leczniczego ujęto w punkcie 4.2. W punkcie 4.4 opisano kroki, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych.

Reakcje alergiczne

Poważne reakcje na infuzję wymagające pilnej interwencji, w tym: leczenia podtrzymującego ciśnienie krwi, leczenia rozszerzającego oskrzela, podania kortykosteroidów, zmniejszenia szybkości infuzji, przerwania

infuzji lub całkowitego odstawienia produktu leczniczego Unituxin, obejmują obrzęk twarzy i górnych dróg oddechowych, duszność, skurcz oskrzeli, świst krtaniowy, pokrzywkę oraz hipotensję. Reakcje na infuzję występują zazwyczaj w czasie infuzji produktu leczniczego Unituxin lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia. O ciężkich reakcjach anafilaktycznych/alergicznym donoszono u 14% pacjentów. Z uwagi na nakładanie się objawów przedmiotowych i podmiotowych, w niektórych przypadkach nie było możliwe rozróżnienie reakcji na infuzję od nadwrażliwości/reakcji alergicznych.

Zespół przesiąkania włosniczek

Zespół przesiąkania włosniczek należał do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych (u 45% pacjentów) i występował częściej, kiedy Unituxin podawany był w skojarzeniu z IL-2; i był ciężki ($\geq$ stopnia 3.) u 14% pacjentów.

Ból

Ból występował zazwyczaj w czasie infuzji produktu leczniczego Unituxin i wiązał się najczęściej z bólem brzucha, bólem uogólnionym, bólem kończyn, bólem pleców, neuralgią, bólem mięśniowo-szkieletowym w klatce piersiowej oraz bólem stawów; u 41% pacjentów wystąpił silny ból. Leki przeciwbólowe, w tym opioidy podawane dożylnie należy podawać każdorazowo przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Unituxin i kontynuować podawanie analgetyków do dwóch godzin po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Unituxin.

Obwodowa neuropatia czuciowa występowała u 3% pacjentów, a obwodowa neuropatia ruchowa u 2% pacjentów; u mniej niż 1% pacjentów wystąpiła poważna neuropatia obwodowa.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U co najmniej 25% pacjentów przyjmujących Unituxin zaobserwowano nieprawidłowości gospodarki elektrolitowej, w tym hiponatremię i hipokaliemię.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłoszeń określonego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania dinutuksymabu. W badaniach klinicznych podawanie planowych dawek dinutuksymabu, maksymalnie 120 mg/m²pc. (60 mg/m²pc./dobę), wiązało się z profilem działań niepożądanych podobnym do określonego w punkcie 4.8. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i stosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC16

Mechanizm działania

Dinutuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym składającym się z mysich zmiennych regionów łańcuchów lekkich i ciężkich oraz stałego regionu ludzkiego dla łańcucha ciężkiego IgG1 oraz lekkiego łańcucha kappa. Dinutuksymab reaguje swoiście z gangliozydem GD2 charakteryzującym się dużą

ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego, a jednocześnie minimalną ekspresją na powierzchni zdrowych ludzkich neuronów, obwodowych włókien nerwowych i melanocytów skóry.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że dinutuksymab łączy się z komórkami nerwiaka zarodkowego, o których wiadomo, że wykazują ekspresję GD2 w warunkach *in vitro*. Ponadto wykazano, że powoduje on zarówno cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC) jak i cytotoksyczność zależną od dopełniacza *in vitro*. W szczególności, w obecności ludzkich komórek efektorowych, w tym jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (PMBC) i granulocytów od zdrowych dawców ludzkich, dinutuksymab pośredniczył w niszczeniu kilku linii komórkowych nerwiaka zarodkowego w sposób zależny od dawki. Zaobserwowano, że granulocyty wykazywały większą niż PMBC skuteczność w pośredniczeniu w zależnej od dinutuksymabu cytotoksyczności wobec komórek nerwiaka zarodkowego, a jednocześnie podanie GM-CSF zwiększało zakres niszczenia komórek. Ponadto, w badaniach *in vivo* wykazano, że dinutuksymab, podawany samodzielnie lub w skojarzeniu z IL-2, pozwala na częściowe zahamowanie wzrostu guza u myszy. Zwiększenie ADCC w obecności GM-CSF i IL-2 stanowiło uzasadnienie skojarzenia tych cytokin z dinutuksymabem w toku badań klinicznych.

W toku badań nieklinicznych wykazano, że wywołana dinutuksymabem neurotoksyczność związana jest prawdopodobnie z indukcją allodynii mechanicznej (ból pod wpływem dotyku), na którą wpływać może reaktywność dinutuksymabu wobec antygeny GD2 występującego na powierzchni obwodowych włókien nerwowych i/lub mieliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane, kontrolowane badanie ANBL0032 oceniało wpływ podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną, w porównaniu do terapii z użyciem samej izotretynoiny w leczeniu pacjentów chorych na nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka. Poziom ryzyka nerwiaka zarodkowego określano na podstawie wieku pacjenta (powyżej 12 miesięcy) oraz stadium nowotworu w momencie rozpoznania i/lub z uwzględnieniem występowania biologicznych czynników ryzyka, w tym amplifikacji MYCN.

Pacjentami były dzieci w wieku od 11 miesięcy do 15 lat, które osiągnęły wcześniej przynajmniej częściową odpowiedź na chemioterapię indukcyjną i leczone były następnie za pomocą terapii ASCT i radioterapii. Po ASCT, 226 pacjentów przypisano losowo 1:1 do grupy leczonej za pomocą standardowej terapii (sześć cykli izotretynoiny) lub za pomocą dinutuksymabu (pięć cykli dinutuksymabu w skojarzeniu z podawanymi na zmianę GM-CSF i IL-2; w skojarzeniu z izotretynoiną podawaną równolegle w sześciu cyklach). Dinutuksymab podawany był w dawce odpowiadającej 17,5 mg/m²pc./dobę przez cztery kolejne dni (dni 4–7) cykli 1–5. GM-CSF podawany był w dawce 250 µg/m²pc./dobę w cyklach 1, 3 i 5, codziennie przez 14 dni. IL-2 podawana była równolegle z dinutuksymabem w formie ciągłych infuzji dożylnych przez cztery dni tygodnia 1 cykli 2 i 4 w dawce 3,0 MIU/m²pc./dobę oraz w tygodniu 2 cykli 2 i 4 w dawce 4,5 MIU/m²pc./dobę. W czasie ostatnich dwóch tygodni każdego z sześciu cykli, pacjenci w grupie kontrolnej i grupie poddawanej immunoterapii dinutuksymabem otrzymywali również doustnie izotretynoinę w dawce 160 mg/m²pc./dobę (dwa razy na dobę po 80 mg/m²pc.).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił oceniany przez badaczy współczynnik przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), definiowany jako czas, który upłynął od randomizacji do pierwszego nawrotu choroby, wystąpienia choroby progresywnej, wtórnego nowotworu złośliwego lub zgonu. Pierwotna analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) wykazała poprawę EFS w grupie poddawanej immunoterapii dinutuksymabem w skojarzeniu z izotretynoiną, w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie izotretynoinę. Dwuletnia wartość szacunkowa EFS wynosiła 66% u pacjentów poddawanych immunoterapii dinutuksymabem w skojarzeniu z izotretynoiną, oraz 48% u pacjentów przyjmujących wyłącznie izotretynoinę (logarytmiczny test rang: $p = 0,033$), niemniej jednak różnica ta nie była istotna statystycznie zgodnie z wstępnie ustalonym planem analiz etapowych. Ponadto, oceniono ogólne przeżycie (OS) w oparciu o 3-letnie badania kontrolne po analizie EFS jako drugorzędowy punkt końcowy i

wykazano znacząco lepsze wyniki u pacjentów ITT przypisanych losowo do grupy poddawanej immunoterapii dinutuksymabem w skojarzeniu z izotretynoiną w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie izotretynoinę. Trzyletnia ocena szacunkowa OS wynosiła odpowiednio 80% i 67% w grupie poddawanej immunoterapii dinutuksymabem w skojarzeniu z izotretynoiną i grupie przyjmującej wyłącznie izotretynoinę (logarytmiczny test rang: $p = 0,0165$). Długoterminowe ogólne przeżycie oceniano w okresie 5-letnich badań kontrolnych przeprowadzonych po analizie EFS. W dalszym ciągu wykazywało ono korzyści w zakresie przeżycia w przypadku pacjentów otrzymujących immunoterapię dinutuksymabem w porównaniu z leczeniem samą izotretynoiną. Pięcioletnia ocena szacunkowa OS wynosiła 74% dla immunoterapii dinutuksymabem w porównaniu do 57% dla samej izotretynoiny (logarytmiczny test rang: $p = 0,030$).

Analiza odpowiedzi EFS i OS w podgrupach wykazała, że u pacjentów, u których wykazano obecność minimalnej choroby resztkowej, hiperploidii DNA oraz którzy otrzymali oczyszczony szpik kostny, immunoterapia dinutuksymabem mogła nie przynieść pozytywnych rezultatów.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, lek wykazuje potencjał immunogeny. Dane uzyskane od 409 pacjentów uczestniczących w kilku badaniach nad nerwiakiem zarodkowym i z próbek pozwalających na stwierdzenie obecności ludzkich przeciwciał przeciwchimerycznych (HACA) wykazały, że 71 pacjentów (17%) wytworzyło przeciwciała wiążące, zaś 15 (4%) przeciwciała neutralizujące. Stężenia dinutuksymabu w osoczu, zwłaszcza poziomy minimalne, były zazwyczaj niższe u pacjentów z HACA. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy obecnością tych przeciwciał a reakcjami alergicznymi.

Obserwowana częstość tworzenia się przeciwciał jest silnie powiązana z czułością i swoistością stosowanej metody oceny, przez co porównania częstości występowania przeciwciał dla dinutuksymabu z częstością występowania przeciwciał dla innych produktów może być myląca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Unituxin w co najmniej jednej podgrupie populacji dzieci i młodzieży z nerwiakiem zarodkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Farmakokinetyka dinutuksymabu oceniana była w toku badania klinicznego produktu Unituxin w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną. Badanie obejmowało 27 dzieci cierpiących na nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka (w wieku: $3,9 \pm 1,9$ lat), którym podawano 5 cykli produktu Unituxin w dawce $17,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ w formie infuzji dożylniej w czasie 10 do 20 godzin przez 4 kolejne dni co 28 dni. Średnie ($\pm$ odchylenie standardowe) maksymalne stężenie dinutuksymabu w osoczu zaobserwowane po 4. infuzji wyniosło $11,5 (\pm 2,3) \text{ } \mu\text{g/ml}$. W analizie farmakokinetyki w populacji średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym została oszacowana na poziomie 5,2 l.

Metabolizm

Dinutuksymab jest białkiem, którego przewidywana ścieżka metaboliczna obejmuje rozbitcie na mniejsze peptydy i poszczególne aminokwasy przez enzymy proteolityczne. Nie przeprowadzono klasycznych badań metabolizmu.

Eliminacja

Średnią geometryczną klirensu oszacowano na poziomie $0,025 \text{ l/godz.}$, przy czym wzrastała ona ze wzrostem masy ciała. Okres półtrwania oszacowano na poziomie 10 (+6) dni.

Z analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem wszystkich dostępnych danych klinicznych wynika, że na dystrybucję dinutuksymabu nie wpływa wiek, rasa, płeć, jednocześnie stosowane leki (IL-2, GM-CSF) ani obecność zespołu przeziębienia, włośniczek bądź zaburzeń czynności wątroby lub nerek. Jednakże obecność HACA wydaje się zwiększać klirens dinutuksymabu o około 60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia

Dinutuksymab (lub mysie przeciwciała monoklonalne 14.18) podawano myszom, królikom, szczurom oraz psom w pojedynczych lub wielokrotnych dawkach przekraczających wartości stosowane klinicznie. Wśród istotnych wyników wymienić należy wywołane leczeniem niepożądane działanie na wątrobę u szczurów (obejmujące przekrwienie centralnożylkowe, nieprawidłowy podział komórkowy, martwicę komórek wątroby oraz zwłóknienie żył/międzyżyłowe), które można powiązać z zakłóceniami krążeniowymi i zmianami wskazującymi na zwiększoną hematopoezę (podwyższona liczba retikulocytów i/lub płytek krwi, zwiększone zagęszczenie komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym pobranym z kości udowej i mostka i/lub hematopoeza pozaszpikowa w wątrobie i śledzionie). Ciężkość opisywanych zmian określona została jako bardzo mała lub mała i ustępowały one lub zazwyczaj ustępowały lub wykazywały tendencję do ustępowania po przerwaniu podawania leku. Nie zaobserwowano klinicznych objawów toksyczności dla OUN.

Bezpieczeństwo farmakologiczne

Dinutuksymab podawany był makakom jawańskim; zaobserwowano wpływ na układ sercowo-naczyniowy obejmujący umiarkowany wzrost ciśnienia krwi (u jednego z trzech zwierząt) i tętna (u dwóch z trzech zwierząt). Nie zaobserwowano bezpośredniego wpływu na parametry elektrokardiograficzne lub pracę układu oddechowego.

Inne

Przeprowadzono niekliniczne badania w celu oceny potencjału rakotwórczego, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu dinutuksymabu na rozród i rozwój. U samców i samic szczurów, po podaniu dinutuksymabu nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na organy płciowe przy poziomach ekspozycji na poziomie co najmniej 60-krotnie wyższym niż obserwowany w kontekście klinicznym.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych przeprowadzonych do tej pory nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki tych badań wspierają zasadność przyjęcia stosowanej obecnie dawki dinutuksymabu na poziomie 17,5 mg/m²pc./dobę podawanej przez cztery kolejne dni w toku pięciu comiesięcznych cykli.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Polisorbat 20 (E 432)
Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

18 miesięcy

Rozcieńczony roztwór

Chemiczną i fizyczną stabilność leku zbadano w warunkach otoczenia (poniżej 25°C) i wynosi ona 24 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt powinien zostać użyty natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za dotrzymanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania przed wykorzystaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu Flip off, zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dokładnie odmierzona objętość produktu leczniczego Unituxin koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji wymagana do przygotowania dawki dla pacjenta (patrz punkt 4.2) musi zostać wstrzyknięta do worka zawierającego 100 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Należy pobrać wymaganą objętość dinutuksymabu i wstrzyknąć do worka zawierającego 100 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Roztwór należy wymieszać delikatnie obracając.

Rozcieńczanie musi być przeprowadzane w warunkach aseptycznych. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być użyty natychmiast po rozcieńczeniu. Okres ważności po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3. Rozcieńczony roztwór do infuzji musi zostać użyty w ciągu 24 godzin od sporządzenia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Wielka Brytania
Tel.: +44 (0)1932 664884
Faks: +44 (0)1932 573800
E-mail:druginfo@unither.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1022/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (PASS): w celu oceny rezultatów dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania dinutuksymabu u pacjentów z nerwiakiem wysokiego ryzyka (w tym dane dotyczące ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, przewalencji zaburzeń czynności narządów, długotrwałego wpływu na wzrost i rozwój układu hormonalnego, utraty słuchu, toksycznego wpływu na serce i dane dotyczące przeżycia) wnioskodawca powinien przeprowadzić badanie rejestrowe bezpieczeństwa i przedłożyć jego wyniki. Protokół badania należy złożyć w ciągu 3 miesięcy po wydaniu decyzji przez Komisję Europejską. Raport z badania klinicznego należy złożyć do	06/2029
PASS: w celu lepszej charakterystyki bezpieczeństwa stosowania oraz immunogenności produktu leczniczego Unituxin i ich wpływu na ekspozycję na lek wnioskodawca powinien przeprowadzić badanie bezpieczeństwa i przedłożyć jego wyniki. Raport z badania klinicznego należy złożyć do	12/2018

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
dinutuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml koncentratu zawiera 3,5 mg dinutuksymabu.
Każda fiolka zawiera 17,5 mg dinutuksymabu w 5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna
Polisorbat 20
Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
17,5 mg/5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1022/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Unituxin 3,5 mg/ml sterylny koncentrat
dinutuksymab
Podanie dożylne po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

17,5 mg/5 ml

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dinutuksymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

W pewnych sytuacjach ulotka może być czytana przez młodego pacjenta przyjmującego ten lek, choć zazwyczaj będzie ona czytana przez rodzica/opiekuna. Jednakże w treści ulotki stosowana będzie forma „pacjent”.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Unituxin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Unituxin
3. Sposób podawania leku Unituxin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Unituxin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Unituxin i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Unituxin

Unituxin jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną, dinutuksymab. Należy ona do grupy leków o nazwie „przeciwciała monoklonalne”. Działają one jak przeciwciała naturalnie wytwarzane przez organizm. Pomagają one układowi odpornościowemu w walce z określonymi rodzajami komórek, takimi jak komórki rakowe, przez „przyklejanie” się do nich.

W jakim celu stosuje się Unituxin

Unituxin stosowany jest w leczeniu „nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka” u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 12 miesięcy do 17 lat.

Nerwiak zarodkowy jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nieprawidłowych komórek nerwowych organizmu.

Niektóre nerwiaki zarodkowe klasyfikowane są jako wysokiego ryzyka, kiedy nowotwór rozsiał się do różnych części ciała i zawiera określone typy komórek. W przypadku nerwiaków zarodkowych wysokiego ryzyka nawrót choroby po zakończeniu leczenia jest bardziej prawdopodobny.

Aby ograniczyć ryzyko nawrotu choroby, lek Unituxin podawany jest na ostatnim etapie leczenia w celu usunięcia niewielkich pozostałości choroby, które mogą być nadal obecne po reakcji nowotworu na chemioterapię, operację oraz autologiczne przeszczepienie komórek krwi.

Jak działa Unituxin

Unituxin rozpoznaje i łączy się z markerem „GD2” na powierzchni komórek, który występuje na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego. Po połączeniu się leku Unituxin z GD2 na komórkach rakowych, układ immunologiczny pacjenta zaczyna atakować te komórki i niszczy je.

Wykazano, że lek Unituxin opóźnia postęp lub nawrót choroby i zwiększa przeżycie.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Unituxin

Kiedy nie przyjmować leku Unituxin

- jeśli pacjent ma uczulenie na dinutuksymab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku wątpliwości należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką przed otrzymaniem dinutuksymabu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Unituxin należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta:

- kiedykolwiek wystąpiły napady drgawek (konwulsji),
- występują zaburzenia wątroby,
- badania krwi wykazały małą liczbę białych krwinek lub płytek krwi,
- występują zaburzenia oddychania, takie jak duszność spoczynkowa,
- występują zaburzenia nerek,
- występują jakiegokolwiek zakażenia.

W przypadku wystąpienia którejkolwiek z powyższych sytuacji (lub w przypadku wątpliwości), przed otrzymaniem leku Unituxin należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Po otrzymaniu leku Unituxin po raz pierwszy i w czasie dalszego leczenia wystąpić mogą następujące objawy:

- **Reakcje alergiczne, które mogą być ciężkie (reakcje anafilaktyczne) lub innego rodzaju reakcje na infuzję** - w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji w trakcie infuzji lub po niej należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje takie występują bardzo często (częściej niż u 1 na 10 pacjentów). Objawy reakcji alergicznej obejmować mogą wysypkę skórą, pokrzywkę, obrzęk twarzy lub gardła, zawroty głowy, przyspieszenie tętna lub kołatanie serca, duszności i trudności z oddychaniem, gorączkę, nudności, bóle stawów. Występowanie tych objawów będzie ściśle monitorowane w czasie podawania leku. Podane zostaną leki przeciwhistaminowe pomagające w zapobieganiu reakcji alergicznych;
- **Zespół przesiąkania włośniczek** z powodu przesiąkania składników krwi przez ściany małych naczyń krwionośnych – może spowodować gwałtowny obrzęk rąk, nóg i innych części ciała, nagły spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy oraz trudności z oddychaniem
- **Ból** – o wystąpieniu dolegliwości bólowych należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę. Jest to bardzo częste w trakcie leczenia (występuje u więcej niż 1 na 10 osób). Pacjentom podaje się leki przeciwbólowe (np. paracetamol, ibuprofen i morfinę), aby pomóc złagodzić dolegliwości bólowe i zapobiec ich wystąpieniu. Dalsze informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z bólem można znaleźć w punkcie 4.
- **Obniżone ciśnienie krwi** – może powodować zawroty głowy i omdlenia;
- **Zaburzenia dotyczące oczu** – należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zaburzeń dotyczących oczu lub zmian widzenia;

- **Zakażenia krwi** – o wystąpieniu gorączki, dreszczy, omdlenia lub zawrotów głowy należy poinformować lekarza.
- **Zaburzenia dotyczące nerwów** - może wystąpić drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia dłoni, stóp, nóg lub ramion, osłabione czucie lub osłabienie przy poruszaniu (neuropatia obwodowa).

Pełny wykaz wszystkich znanych działań niepożądanych podano w punkcie 4.

Testy i badania kontrolne

W czasie przyjmowania leku lekarz zleci wykonanie badań krwi oraz może zlecić badanie wzroku.

Lek Unituxin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to również leki sprzedawane bez recepty i ziołowe produkty lecznicze.

Należy w szczególności poinformować lekarza lub pielęgniarke, jeśli pacjent niedawno przyjmował:

- leki o nazwie „kortykosteroidy“ - mogą one wpływać na czynność układu odpornościowego, która jest ważna dla działania leku Unituxin.
- „immunoglobulinę podawaną dożylnie“ – pacjent nie powinien przyjmować tego rodzaju leków w okresie dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Unituxin i przez co najmniej tydzień po zakończeniu leczenia.

W przypadku wystąpienia którejkolwiek z powyższych sytuacji (lub w przypadku wątpliwości) należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarke przed rozpoczęciem przyjmowania leku Unituxin.

Ciąża

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarke przed zastosowaniem tego leku.
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku powinna skonsultować się z lekarzem.
- Zaleca się stosowanie antykoncepcji przez 6 miesięcy po zakończeniu stosowania tego leku.

Karmienie piersią

- W czasie karmienia piersią, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarke.
- W czasie leczenia z użyciem tego leku nie należy karmić dziecka piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek ten może przenikać do mleka ludzkiego. Zalecany okres między zaprzestaniem leczenia i rozpoczęciem karmienia piersią wynosi 6 miesięcy.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

- Lek Unituxin ma wiele działań niepożądanych co wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Unituxin zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Sposób podawania leku Unituxin

Lek Unituxin podawany jest przez lekarza lub pielęgniarke w czasie pobytu w szpitalu w postaci kroplówki do jednej z żył (infuzja dożylna).

Unituxin podawany jest wraz z trzema innymi lekami:

- izotretynoiną
- GM-CSF
- IL-2

Leki te podawane będą w ciągu sześciu cykli. Każdy cykl leczenia trwa jeden miesiąc. Nie wszystkie leki będą podawane w toku każdego cyklu.

Dawkowanie

Unituxin podawany jest w ciągu pięciu z sześciu cykli leczenia. Zalecana dawka to 17,5 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Lekarz oblicza dawkę na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta.

W czasie cykli (miesiące) 1, 3 i 5

- Unituxin podawany jest w formie kroplówki do jednej z żył - przez około 10 godzin na dobę przez cztery dni.
- GM-CSF podawany jest w formie zastrzyku podskórnego lub kroplówki do jednej z żył codziennie przez 14 dni.
- Izotretynoina podawana jest doustnie przez ostatnie 14 dni każdego cyklu.

W czasie cykli (miesiące) 2 i 4

- Unituxin podawany jest w formie kroplówki do jednej z żył - przez około 10 godzin na dobę przez cztery dni.
- IL-2 podawany jest w formie kroplówki dożylniej przez cztery kolejne dni (infuzja ciągła) - przez cztery pierwsze dni pierwszego tygodnia i cztery pierwsze dni drugiego tygodnia w czasie każdego z cykli.
- Izotretynoina podawana jest doustnie przez ostatnie 14 dni każdego cyklu.

W czasie cyklu (miesiące) 6

- Podawana jest tylko izotretynoina doustnie.

Lekarz lub pielęgniarka będą przeprowadzać badania kontrolne w czasie trwania i po zakończeniu infuzji. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, lekarz może wydłużyć czas infuzji leku Unituxin do maksymalnie 20 godzin. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek, podawany wraz z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną, może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zaobserwowania wymienionych poniżej objawów należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

- Jakakolwiek reakcja alergiczna lub inna reakcja w miejscu wkłucia - objawy obejmować mogą wysypkę, pokrzywkę, obrzęk twarzy lub gardła, zawroty głowy, przyspieszenie tętna lub kołatanie serca, duszności i trudności z oddychaniem, gorączkę, nudności i bóle stawów.
- Gwałtowny obrzęk rąk, nóg lub innych części ciała, nagły spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy i trudności w oddychaniu (zespół przesiąkania włósniczek).
- Wszelkiego rodzaju ból: brzucha, gardła, klatki piersiowej, twarzy, dłoni, stóp, nóg lub rąk (np. drętwienie, kłucie lub pieczenie) pleców, szyi, stawu, kości, mięśnia, jamy ustnej, oka, genitaliów.

Reakcje takie występują bardzo często (częściej niż u 1 na 10 pacjentów).

W przypadku zaobserwowania tych objawów należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Inne działania niepożądane, jakie mogą występować w wyniku przyjmowania tego leku, obejmują:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- kaszel,
- swędzenie,
- utrata apetytu,
- biegunka, wymioty,
- niskie ciśnienie krwi, które może doprowadzić do zawrotów głowy lub omdlenia bądź wysokie ciśnienie krwi,
- nieprawidłowe wyniki badań krwi, np. mała liczba płytek krwi, krwinek czerwonych lub białych, niskie stężenie albuminy (może spowodować obrzęk oraz uczucie osłabienia i zmęczenia), zaburzenia czynności wątroby, niskie stężenie potasu, sodu, wapnia, fosforanów lub wysoki poziom glukozy.

Częste działania niepożądane (występujące u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie masy ciała, przyrost masy ciała,
- dreszcze,
- bóle głowy,
- uczucie zmęczenia, drażliwość,
- zaparcie, obecność krwi w kale,
- uszkodzenie nerwów w całym ciele, co może wpływać na sprawność ruchową,
- nieostre widzenie, wrażliwość na światło, rozszerzenie źrenic oczu,
- brak możliwości oddawania moczu, obecność krwi lub białka w moczu,
- wysokie ryzyko wystąpienia zakażenia, zwłaszcza pochodzących z urządzeń stosowanych do podawania leku, zakażenia krwi lub jelit,
- problemy skórne w miejscu podania iniekcji, czerwona wysypka z niewielkimi grudkami,
- nieprawidłowe wyniki badań krwi, w tym niskie stężenia magnezu, glukozy, wysokie stężenia kwasów i kreatyniny.

Niezbyt częste działania niepożądane (występujące u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- nierówna wielkość źrenic,
- płyn w płucach lub wokół nich,
- niewydolność nerek,
- nadczynność tarczycy,
- choroba posurowicza - schorzenie podobne do alergii,
- zaburzenia rytmu serca,
- obrzęk w tylnej części mózgu (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii) – do objawów mogą należeć: wysokie ciśnienie krwi, ból głowy, drgawki, zaburzenia widzenia lub zmiana zachowania, senność lub zmęczenie.
- atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) – choroba układu krążenia i nerek – do objawów mogą należeć przewlekłe objawy grypopodobne, splątanie, letarg, utrata apetytu lub ciemne zabarwienie moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Unituxin

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Chemiczną i fizyczną stabilność leku potwierdzono w warunkach otoczenia (poniżej 25°C). Z biologicznego punktu widzenia, roztwór powinien być użyty natychmiast po rozcieńczeniu.

Nie stosować tego leku, jeśli przed podaniem zauważy się cząstki stałe lub przebarwienie roztworu.

Leku nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz lub pielęgniarka usuną leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Unituxin

- Substancją czynną leku jest dinutuksymab. Każda fiołka zawiera 17,5 mg dinutuksymabu w 5 ml. Każdy ml koncentratu zawiera 3,5 mg dinutuksymabu.
- Pozostałe składniki to histydyna, polisorbit 20 (E 432), chlorek sodu i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji na temat zawartości sodu podano w punkcie 2.

Jak wygląda lek Unituxin i co zawiera opakowanie

Unituxin jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do infuzji, sprzedawanym w fiolkach z przezroczystego szkła. Jedno pudełko zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia. Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

<----->

Dawkowanie i sposób podawania

Unituxin stosowany jest wyłącznie w warunkach szpitalnych, a jego podawanie musi być ściśle monitorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych. Produkt leczniczy musi być podawany przez pracownika opieki zdrowotnej przygotowanego do reagowania na ostre

odpowiedzi alergiczne, w tym anafilaksję, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji.

Dawkowanie

Unituxin podawany jest w formie infuzji dożylniej w pięciu cyklach, w dawce dobowej wynoszącej 17,5 mg/m² pc. Podawany jest w dniach 4-7 w czasie cykli 1, 3 i 5 (każdy cykl trwający około 24 dni) oraz w dniach 8-11 w czasie cykli 2 i 4 (każdy cykl trwający około 28 dni).

Schemat leczenia obejmuje dinutuksymab, GM-CSF, IL-2 oraz izotretynoinę podawane w toku sześciu kolejnych cykli. Szczegółowy plan dawkowania określono w treści Tabeli 1 oraz Tabeli 2.

Tabela 1: cykle 1, 3 i 5, dawkowanie produktu leczniczego Unituxin, GM-CSF i izotretynoiny

Dzień	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	
Dinutuksymab ²				X	X	X	X								
Izotretynoina ³											X	X	X	X	X

¹ Czynn timer stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF): 250 µg/m² pc./dobę, podawane we wstrzyknięciu podskórnym (zdecydowanie zalecane) lub 2-godzinnej infuzji dożylniej.

² Dinutuksymab: 17,5 mg/m² pc./dobę, podawany w formie 10-20-godzinnej infuzji dożylniej.

³ Izotretynoina: dla masy ciała powyżej 12 kg: 80 mg/m² pc. podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 160 mg/m² pc./dobę; dla masy ciała do 12 kg: 2,67 mg/kg podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 5,33 mg/kg/dobę (zaokrąglić dawkę do najbliższych 10 mg).

Tabela 2: cykle 2 i 4, dawkowanie produktów leczniczych Unituxin i IL-2; cykle 2, 4 i 6, dawkowanie izotretynoiny

Dzień	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		
Dinutuksymab ²								X	X	X	X		
Izotretynoina ³													X

¹ Interleukina-2 (IL-2): 3 MIU/m² pc./dobę podawana w formie ciągłego, 96-godzinnego wlewu dożylnego w dniach 1-4 oraz 4,5 MIU/m² pc./dobę w dniach 8-11.

² Dinutuksymab: 17,5 mg/m² pc./dobę, podawany w formie 10-20 godzinnej infuzji dożylniej.

³ Izotretynoina: dla masy ciała powyżej 12 kg: 80 mg/m² pc. podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 160 mg/m² pc./dobę; dla masy ciała do 12 kg włącznie: 2,67 mg/kg podawane doustnie, dwa razy na dobę do łącznej dawki 5,33 mg/kg/dobę (zaokrąglić dawkę do najbliższych 10 mg).

Przed rozpoczęciem każdego z cykli leczenia, należy odnieść się do Tabeli 3 w celu sprawdzenia wykazu kryteriów wymagających oceny.

Tabela 3 : Kryteria kliniczne, które muszą być ocenione przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem leczniczym Unituxin

Toksyczność dla ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
Należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu osiągnięcia toksyczności stopnia 1. lub ustąpienia toksyczności dla OUN i/lub zapewnienia odpowiedniej kontroli nad zaburzeniami drgawkowymi
Zaburzenia czynności wątroby
Należy opóźnić rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia do czasu obniżenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) poniżej 5 x górna granica normy (GGN). Należy opóźnić rozpoczęcie cykli 2-6 do czasu obniżenia aktywności AlAT poniżej 10 x GGN.
Małopłytkowość

- Należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu osiągnięcia liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 20 000/μl - Jeśli u pacjenta występują przerzuty do OUN, należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu i przetoczyć płytki krwi w celu utrzymania liczby płytek na poziomie co najmniej 50 000/μl.
Zaburzenia czynności układu oddechowego
Należy opóźnić rozpoczęcie kolejnego cyklu do czasu opanowania duszności spoczynkowej i/lub zapewnienia nasycenia krwi obwodowej tlenem na poziomie co najmniej 94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym.
Zaburzenia czynności nerek
Należy opóźnić leczenie do czasu, gdy klirens kreatyniny lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) osiągnie wartość co najmniej 70 ml/min/1,73 m² pc.
Zakażenie ogólnoustrojowe lub posocznica
Należy opóźnić leczenie do momentu opanowania zakażenia ogólnoustrojowego lub posocznicy.
Leukopenia
Należy opóźnić rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia do czasu osiągnięcia wartości całkowitej liczby fagocytów (APC) na poziomie co najmniej 1000/μl.

Obok powyższych kryteriów, należy przeprowadzić kliniczną ocenę czynności układu sercowo-naczyniowego pacjenta.

Modyfikacja dawkowania

Tabela 4 określa wskazówki modyfikacji dawkowania leków dinutuksymab, GM-CSF i IL-2. Jeśli pacjent spełnia kryteria przerwania podawania tych leków, leczenie może być kontynuowane z użyciem izotretynoiny, stosownie do wskazań klinicznych.

Tabela 4: Wskazówki modyfikacji dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w czasie podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z GM-CSF, IL-2 i izotretynoiną.

Reakcje alergiczne	
<i>stopnia 1. lub 2.</i>	
Wystąpienie objawów	- Zmniejszyć szybkość infuzji do 0,875 mg/m² pc./godz. - Zastosować leczenie wspomagające
Po ustąpieniu	Przywrócić pierwotną szybkość infuzji. Jeśli nie będzie tolerowana, zmniejszyć szybkość do 0,875 mg/m² pc./godz.
<i>stopnia 3. lub 4.</i>	
Wystąpienie objawów	- Natychmiast przerwać podawanie dinutuksymabu i dożylne podawanie GM-CSF lub IL-2. - Zastosować leczenie wspomagające
Po ustąpieniu	- Jeśli po zastosowaniu powyższych zaleceń objawy ustępują szybko, można wznowić infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. - Nie należy wznowiać podawania GM-CSF ani IL-2 do kolejnego dnia leczenia. - W cyklach z GM-CSF, począwszy od kolejnego dnia wznowić podawanie GM-CSF zmniejszoną do 50% dawką i, jeśli będzie tolerowane, można wznowić podawanie pełnej dawki GM-CSF po zakończeniu podawania dawki dinutuksymabu przewidzianej dla danego cyklu. - W cyklach z IL-2, począwszy od kolejnego dnia wznowić podawanie IL-2 zmniejszoną do 50% dawką i kontynuować do zakończenia cyklu. - W przypadku ponownego wystąpienia objawów po wznowieniu podawania GM-CSF lub IL-2, należy przerwać podawanie GM-CSF lub IL-2 i dinutuksymabu.

	• Jeśli objawy ustąpią w kolejnym dniu, wznowić podawanie dinutuksymabu w tolerowanej dawce bez GM-CSF lub IL-2.
Nawrót	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 w danym dniu. • Jeśli objawy ustąpią tego samego dnia, w kolejnym dniu wznowić terapię z premedykacją w warunkach intensywnej opieki medycznej.
Kolejne cykle	• Utrzymywać tolerowaną szybkość infuzji dinutuksymabu we wszystkich kolejnych cyklach z GM-CSF lub IL-2.
Reakcja anafilaktyczna	
<i>stopnia 3. lub 4.</i>	
	• Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
Zespół przesiąkania włósniczek	
<i>stopnia 3. (ciężki)</i>	
Wystąpienie objawów	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i dożylne podawanie GM-CSF lub IL-2. • Zastosować leczenie wspomagające
Po ustąpieniu	• Wznowić infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. • W kolejnym dniu wznowić podawanie GM-CSF lub IL-2 zmniejszoną do 50% dawką do czasu zakończenia podawania dawki dinutuksymabu przewidzianej dla danego cyklu.
Kolejne cykle	• Jeśli pacjent tolerował 50% dawki GM-CSF lub IL-2, rozpocząć podawanie tej dawki oraz infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. Jeśli leczenie będzie tolerowane, w kolejnym dniu zwiększyć dawkę GM-CSF lub IL-2 do pełnej dawki. • Jeśli GM-CSF nie jest tolerowany w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem GM-CSF należy podawać sam dinutuksymab. • Jeśli IL-2 nie jest tolerowana w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem IL-2 należy podawać GM-CSF zamiast IL-2.
<i>stopnia 4. (zagrożający życiu)</i>	
Wystąpienie objawów	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 w danym cyklu. • Zastosować leczenie wspomagające
Kolejne cykle	• Jeśli zespół przesiąkania włósniczek wystąpił w czasie cyklu z IL-2, w pozostałych cyklach IL-2 należy podawać GM-CSF zamiast IL-2. • Jeśli zespół przesiąkania włósniczek wystąpił w czasie cyklu GM-CSF, w pozostałych cyklach GM-CSF należy podawać sam dinutuksymab.
Hiponatremia	
<i>stopnia 4. (zagrożający życiu) – < 120 mmol/l pomimo odpowiedniej podaży płynów</i>	
	• Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
Hipotensja	
<i>Objawowe i/lub skurczowe ciśnienie krwi na poziomie poniżej 70 mmHg lub spadek przekraczający 15% stanu wyjściowego.</i>	
Wystąpienie objawów	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i dożylne podawanie GM-CSF lub IL-2. • Zastosować leczenie wspomagające
Po ustąpieniu	• Wznowić infuzję dinutuksymabu z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. • Jeśli ciśnienie krwi pozostanie stabilne w okresie co najmniej 2 godzin, wznowić podawanie GM-CSF lub IL-2. • Jeśli ciśnienie krwi pozostanie stabilne w okresie co najmniej 2 godzin od wznowienia GM-CSF lub IL-2, zwiększyć szybkość infuzji dinutuksymabu do 1,75 mg/m² pc./godz.
Nawrót	• Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2. • Wznowić dinutuksymab z szybkością 0,875 mg/m² pc./godz. po ustabilizowaniu się ciśnienia krwi.

Po ustąpieniu	- W kolejnym dniu wznowić podawanie GM-CSF lub IL-2 zmniejszoną o 50% dawką, jeśli ciśnienie krwi pozostaje stabilne. - Podawać GM-CSF lub IL-2 zmniejszoną o 50% dawką do czasu zakończenia podawania wraz z dinutuksymabem. Następnie powrócić do pełnej dawki, jeśli będzie tolerowana, w pozostałej części cyklu. - Jeśli GM-CSF nie jest tolerowany w 50% dawce, do zakończenia cyklu należy podawać sam dinutuksymab. - Jeśli IL-2 nie jest tolerowana w 50% dawce, do zakończenia cyklu należy podawać sam dinutuksymab.
Kolejne cykle	- Rozpocząć podawanie zmniejszoną o 50% dawką GM-CSF lub IL-2, jeśli będzie tolerowana, w kolejnym dniu zwiększyć do pełnej dawki. - Jeśli GM-CSF nie jest tolerowany w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem GM-CSF należy podawać sam dinutuksymab. - Jeśli IL-2 nie jest tolerowana w 50% dawce, w czasie pozostałych cykli planowanych z użyciem IL-2 należy podawać GM-CSF zamiast IL-2.
Neurologiczne zaburzenia czynności oka	
<i>Rozszerzona źrenica z opóźnionym odruchem źrenicznym</i>	
Wystąpienie objawów	Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2.
Po ustąpieniu	Podawać dinutuksymab z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. i wznowić GM-CSF lub IL-2.
Nawrót	Przerwać podawanie dinutuksymabu, GM-CSF i IL-2 w pozostałych cyklach.
Kolejne cykle	- Jeśli zaburzenia ustabilizują się lub częściowo ustąpią do czasu kolejnego cyklu, należy podawać dinutuksymab z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. i pełną dawkę GM-CSF lub IL-2. - Jeśli leczenie będzie tolerowane bez nasilenia objawów, w kolejnych cyklach należy podawać dinutuksymab z szybkością 1,75 mg/m²pc./godz. - W przypadku nawrotu objawów przerwać podawanie dinutuksymabu, GM-CSF lub IL-2 w pozostałych cyklach.
Choroba posurowicza	
<i>stopnia 4. (zagrożająca życiu)</i>	
	Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
Zakażenie ogólnoustrojowe lub posocznica	
<i>stopnia 3. lub 4.</i>	
Wystąpienie objawów	Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 w pozostałej części cyklu.
Po ustąpieniu	Wznowić podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2 zgodnie z planem dla kolejnych cykli.
Ból	
<i>stopnia 4.</i>	
	Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2.
Neuropatia obwodowa	
<i>stopnia 2. obwodowa neuropatia ruchowa</i>	
	Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.
<i>stopnia 3. (zmiany czuciowe trwające ponad 2 tygodnie, obiektywne osłabienie motoryczne) lub stopnia 4.</i>	
	Przerwać podawanie dinutuksymabu i GM-CSF lub IL-2.
Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy	
	Na stałe odstawić dinutuksymab i GM-CSF lub IL-2.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Unituxin u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Unituxin nie powinien być podawany w formie szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa. Należy podawać go w postaci 10-godzinnej infuzji dożylniej. Infuzję rozpoczyna się z szybkością 0,875 mg/m²pc./godz. przez 30 minut; następnie zwiększa się szybkość do 1,75 mg/m²pc./godz. i, o ile jest tolerowana, szybkość ta utrzymywana jest do zakończenia infuzji. Czas trwania infuzji można wydłużyć do maksymalnie 20 godzin w celu zminimalizowania niepożądanych reakcji na infuzję, jeśli nie są one w wystarczającym stopniu powstrzymywane przez leczenie wspomagające. Infuzja musi zostać zakończona po upływie 20 godzin nawet, jeśli nie udało się w tym czasie podać pełnej dawki produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem każdej infuzji należy zawsze rozważyć możliwość premedykacji.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość (stopnia 4.) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

Na około 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu należy podać lek przeciwhistaminowy (np. hydroksyzynę lub difenhydraminę) w formie wstrzyknięcia dożylnego. Zaleca się ponowne podawanie leku przeciwhistaminowego stosownie do potrzeb co 4-6 godzin w czasie infuzji produktu Unituxin. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji poinfuzyjnych przez 4 godziny po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Unituxin.

W czasie podawania dinutuksymabu należy każdorazowo zapewnić bezpośredni dostęp przy łóżku pacjenta do epinefryny (adrenaliny) oraz hydrokortyzonu w postaci dożylnego na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych zagrażających życiu pacjenta. W przypadku wystąpienia takich reakcji zaleca się podanie hydrokortyzonu w formie bolusa dożylnego oraz epinefryny w formie bolusa dożylnego co 3-5 minut stosownie do potrzeb, zależnie od odpowiedzi klinicznej.

W zależności od nasilenia reakcji alergicznej należy zmniejszyć tempo infuzji lub przerwać leczenie.

Zespół przesiąkania włosniczek

Zespół przesiąkania włosniczek z większym prawdopodobieństwem może występować w czasie podawania dinutuksymabu w skojarzeniu z IL-2. Zaleca się podawanie metolazonu doustnie lub furosemidu dożylnie co 6-12 godzin, stosownie do potrzeb. Stosownie do potrzeb i zależnie od odpowiedzi klinicznej należy stosować suplementację tlenem, wspomaganie oddychania oraz terapię zastępczą z użyciem albuminy.

Do charakterystycznych przedmiotowych i podmiotowych objawów należą: niedociśnienie, uogólniony obrzęk, wodobrzusze, duszność, obrzęk płuc oraz ostra niewydolność nerek związana z hipoalbuminemią i zagęszczeniem krwi.

Ból

Ciężki ból (stopnia 3. lub 4.) występuje zazwyczaj w czasie pierwszego 4-dniowego cyklu dinutuksymabu i często ustępuje stopniowo wraz z kolejnymi cyklami leczenia.

W przypadku silnego bólu tempo infuzji produktu leczniczego Unituxin należy zmniejszyć do 0,875 mg/m²pc./godz. Podawanie produktu leczniczego Unituxin należy przerwać, jeśli dolegliwości bólowe nie są odpowiednio kontrolowane pomimo zmniejszenia tempa infuzji oraz wdrożenia maksymalnych środków zaradczych.

Na 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu należy podać paracetamol i powtarzać co 4-6 godzin, stosownie do potrzeb. Zaleca się regularne dawkowanie co 4-6 godzin w czasie podawania w skojarzeniu z IL-2. W przypadku wystąpienia uporczywego bólu należy podawać ibuprofen doustnie co 6 godzin, pomiędzy kolejnymi dawkami paracetamolu. Nie należy stosować ibuprofenu w przypadku wystąpienia objawów trombocytopenii, krwawienia lub zaburzenia czynności nerek.

Każdorazowo przed infuzją dinutuksymabu, w czasie jej trwania i do 2 godzin po jej zakończeniu, zaleca się podanie opioиду, przykładowo siarczanu morfiny, w formie infuzji dożyłnej. Zaleca się podawanie dodatkowych dawek opioidu w bolusie dożylnym, stosownie do potrzeb, z częstotnością nie większą niż raz na 2 godziny w czasie trwania infuzji dinutuksymabu. W przypadku nietolerancji morfiny, można zastosować fentanyl lub hydromorfon.

Można również podać lidokainę w postaci wlewu dożylnego (2 mg/kg mc. w 50 ml 0,9% chlorku sodu) w okresie 30 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu i kontynuować jej podawanie w formie infuzji dożyłnej z szybkością 1 mg/kg mc./godz. do maksymalnie 2 godzin po zakończeniu leczenia. Należy przerwać infuzję lidokainy, jeśli pacjent zacznie odczuwać zawroty głowy, drętwienie okolicy ust lub szum w uszach.

W momencie rozpoczęcia premedykacji z użyciem morfiny można podać doustną dawkę 10 mg/kg mc./dobę gabapentyny. Dawka ta może być następnie zwiększona (maksymalnie do 600 mg/kg mc./dobę lub 3600 mg/dobę) stosownie do potrzeb i występującego bólu.

Niedociśnienie

Przed rozpoczęciem infuzji dinutuksymabu należy dożylnie podać, w ciągu jednej godziny, chlorek sodu roztwór do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (10 ml/kg). W razie obniżenia ciśnienia krwi środek ten można podać ponownie lub, w zależności od wskazań klinicznych, można podać dożylnie albuminę lub koncentrat krwinek czerwonych. W razie konieczności w celu przywrócenia odpowiedniego ciśnienia perfuzyjnego zaleca się podanie środka wazopresyjnego.

Neurologiczne zaburzenia oka

Mogą wystąpić zaburzenia oka, w szczególności w przypadku wielokrotnych cykli leczenia (patrz punkt 4.8). W miarę upływu czasu zmiany te zwykle ustępują. Pacjentów należy poddać badaniu okulistycznemu przed rozpoczęciem leczenia oraz obserwować ich w celu wykrycia zaburzeń widzenia.

Zaburzenia czynności wątroby

W trakcie immunoterapii dinutuksymabem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby.

Zakażenia ogólnoustrojowe

Pacjentom zakłada się zazwyczaj centralny cewnik żylny in situ, a w wyniku przebytego wcześniej przeszczepu autologicznego (ASCT) ich odporność w czasie terapii może być obniżona, co skutkować może ryzykiem zakażenia ogólnoustrojowego. Należy potwierdzić brak objawów infekcji ogólnoustrojowej u pacjenta, zaś wszelkie zaobserwowane infekcje należy opanować przed rozpoczęciem terapii.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Unituxin donoszono o zaburzeniach równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia produktem leczniczym Unituxin należy monitorować stężenia elektrolitów.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Zespół hemolityczno-mocznicowy bez potwierdzonej infekcji prowadzi do niewydolności nerek, zaburzeń równowagi elektrolitowej, niedokrwistości i nadciśnienia. Należy wdrożyć środki zaradcze, w tym kontrolę stanu nawodnienia, zaburzeń równowagi elektrolitowej, nadciśnienia i niedokrwistości.

Spożycie sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że lek jest zasadniczo „wolny od sodu“.