

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado contém 3,5 mg de dinutuximab.

Cada frasco contém 17,5 mg de dinutuximab em 5 ml.

Dinutuximab é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino, produzido numa linha celular de mieloma murino (Sp2/0) através de tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada 5 ml contém 17,2 mg de sódio. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Unituxin está indicado para o tratamento de neuroblastoma de alto risco em doentes com idades entre os 12 meses e os 17 anos, que tenham recebido anteriormente quimioterapia de indução e tenham obtido pelo menos uma resposta parcial, seguida de terapêutica mieloablativa e transplante autólogo de células estaminais (ASCT). É administrado em associação com o fator estimulante da colónia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina-2 (IL-2) e isotretinoína.

4.2 Posologia e modo de administração

Unituxin está restrito ao uso hospitalar e tem de ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de terapêuticas oncológicas. Este deverá ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, num ambiente onde estejam imediatamente disponíveis serviços de reanimação.

Posologia

Unituxin deve ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de cinco sessões, a uma dose diária de 17,5 mg/m². Este é administrado nos Dias 4-7 durante os Ciclos 1, 3 e 5 (com cada ciclo durando aproximadamente 24 dias) e nos Dias 8-11 durante os Ciclos 2 e 4 (com cada ciclo a durar aproximadamente 28 dias).

O regime do tratamento consiste em dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, administrados ao longo de seis ciclos consecutivos. O regime posológico completo está descrito na Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1: Calendário de dosagem para os Ciclos 1, 3 e 5 para Unituxin, GM-CSF e isotretinoína.

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

¹. Fator estimulante da colónia dos granulócitos e macrófagos (GM-CSF): 250 µg/m²/dia, administrado por injeção subcutânea (altamente recomendado) ou perfusão intravenosa ao longo de 2 horas.

². Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dia, administrado por perfusão intravenosa ao longo de 10–20 horas.

³. Isotretinoína: para pesos corporais superiores a 12 kg: 80 mg/m² administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 160 mg/m²/dia; para pesos corporais até 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 5,33 mg/kg/dia (arredondar a dose por excesso para o múltiplo de 10 mg seguinte).

Tabela 2: Calendário de dosagem para os Ciclos 2 e 4 para Unituxin e IL-2; calendário de dosagem para os Ciclos 2, 4 e 6 para isotretinoína

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

¹. Interleucina-2 (IL-2): 3 MUI/m²/dia, administradas por perfusão intravenosa contínua ao longo de 96 horas nos Dias 1-4 e 4,5 MUI/m²/dia nos Dias 8-11.

². Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dia, administrado por perfusão intravenosa ao longo de 10–20 horas.

³. Isotretinoína: para pesos corporais superiores a 12 kg: 80 mg/m² administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 160 mg/m²/dia; para pesos corporais até 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 5,33 mg/kg/dia (arredondar a dose por excesso para o múltiplo de 10 mg seguinte).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamento, consulte a Tabela 3 para uma lista de critérios que devem ser avaliados.

Tabela 3: Critérios clínicos que devem ser avaliados antes de iniciar cada ciclo de tratamento de Unituxin

Toxicidade para o sistema nervoso central (SNC)	
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a toxicidade do SNC seja de Grau 1 ou resolvida, e a afeção com convulsões esteja bem controlada 	
Disfunção hepática	
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do primeiro ciclo até que a alanina aminotransferase (ALT) seja menos de 5 vezes o limite superior ao normal (LSN). Adiar a iniciação dos ciclos 2-6 até que a ALT seja menos de 10 vezes o LSN. 	
Trombocitopenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que contagem de plaquetas seja de pelo menos 20.000/µl. • Caso o doente tenha metástases a nível do SNC, adiar a iniciação do ciclo e administrar uma transfusão de plaquetas para manter a contagem de plaquetas no mínimo de 50.000/µl. 	
Disfunção respiratória	
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a dispneia em repouso tenha sido resolvida e/ou saturação periférica de oxigénio seja de pelo 94% com ar ambiente. 	
Disfunção renal	
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a depuração da creatinina ou a taxa de filtração glomerular (TFG) seja de pelo menos 70 ml/min/1,73 m² 	
Infeção sistémica ou sepsia	

<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a infecção sistémica ou sepsia tenha sido resolvida.
Leucopenia
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do primeiro ciclo até que contagem de total de fagócitos (APC) seja de pelo menos 1.000/μl.

Para além dos critérios acima mencionados, deve ser tida em conta a opinião do clínico durante a avaliação da função cardiovascular do doente.

Modificação da dose

A Tabela 4 contém as orientações para a modificação da dose para dinutuximab, GM-CSF e IL-2. Caso os doentes cumpram os critérios para descontinuação destes medicamentos, o tratamento poderá continuar com isotretinoína, tal como indicado clinicamente.

Tabela 4: Orientações para modificação de dose para a gestão de reações adversas resultantes do tratamento, durante a administração de dinutuximab em associação com GM-CSF, IL-2 e isotretinoína.

Reações alérgicas	
<i>Grau 1 ou 2</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir a Velocidade de perfusão para 0,875 mg/m²/h. • Administrar medidas de suporte (ver secção 4.4).
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> • Retomar a perfusão à velocidade original. Caso não seja tolerado, reduzir a velocidade de perfusão para 0,875 mg/m²/h.
<i>Grau 3 ou 4</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar imediatamente o dinutuximab e o GM-CSF ou IL-2 intravenoso. • Administrar medidas de suporte (ver secção 4.4).
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> • Caso os sinais e sintomas se resolvam rapidamente com as medidas acima, a perfusão de dinutuximab poderá ser retomada a uma velocidade de 0,875 mg/m²/h. • Não retomar o GM-CSF ou IL-2 até ao dia seguinte. • Para os ciclos de GM-CSF, administrar GM-CSF a 50% da dose, iniciando-se no dia seguinte e, se bem tolerado, GM-CSF poderá ser dado na dose completa após ter terminado a dosagem de dinutuximab para esse ciclo. • Para os ciclos de IL-2, administrar IL-2 a 50% da dose, iniciando-se no dia seguinte, e continuar para o resto do ciclo. • Caso os sintomas voltem a ocorrer com a adição de GM-CSF ou IL-2, descontinuar o GM-CSF ou IL-2 e dinutuximab. • Caso os sintomas se resolvam no dia seguinte, retomar o dinutuximab à dose tolerada, sem GM-CSF ou IL-2.
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 durante esse dia. • Caso os sintomas se resolvam nesse dia, retomar no dia seguinte com pré-medicação num contexto de cuidados intensivos (ver secção 4.4).
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Manter a velocidade de perfusão tolerada de dinutuximab para todos os ciclos subsequentes com GM-CSF ou IL-2.
Anafilaxia	
<i>Grau 3 ou 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.

Síndrome de extravasamento capilar	
<i>Grau 3 (grave)</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 intravenoso. Administrar medidas de suporte (ver secção 4.4).
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Retomar a perfusão de dinutuximab a $0,875 \text{ mg/m}^2/\text{h}$. Retomar GM-CSF ou IL-2 no dia seguinte a 50% da dose, até a última dose de dinutuximab para esse ciclo.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Se o doente tiver tolerado 50% da dose de GM-CSF ou IL-2, iniciar esta dose e dinutuximab à velocidade de $0,875 \text{ mg/m}^2/\text{h}$. Se for tolerado, aumentar o GM-CSF ou IL-2 para a dose completa no dia seguinte. Caso o GM-CSF não seja tolerado a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto dos ciclos de GM-CSF. Caso a IL-2 não seja tolerada a 50% da dose, substituir por GM-CSF para o resto dos ciclos de IL-2.
<i>Grau 4 (risco de vida)</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 durante esse ciclo. Administrar medidas de suporte (ver secção 4.4).
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Caso tenha ocorrido síndrome de extravasamento capilar durante o ciclo de IL-2, substituir por GM-CSF para o resto dos ciclos de IL-2. Caso tenha ocorrido síndrome de extravasamento capilar durante o ciclo de GM-CSF, administrar dinutuximab em monoterapia para nos ciclos de GM-CSF subsequentes.
Hiponatremia	
<i>Grau 4 (risco de vida) - $<120 \text{ mmol/L}$, apesar do controlo de fluidos adequado</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Hipotensão	
<i>Sintomática e/ou TA inferior a 70 mmHg ou uma diminuição que exceda 15% abaixo do valor inicial</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 intravenoso. Administrar medidas de suporte (ver secção 4.4).
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Retomar a perfusão de dinutuximab a $0,875 \text{ mg/m}^2/\text{h}$. Caso a tensão arterial (TA) permaneça estável durante pelo menos 2 horas, retomar GM-CSF ou IL-2. Caso a TA permaneça estável durante pelo menos 2 horas após retomar GM-CSF ou IL-2, aumente a profusão de dinutuximab para $1,75 \text{ mg/m}^2/\text{h}$.
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2. Retomar dinutuximab a $0,875 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ mal a TA esteja estável.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Retomar GM-CSF ou IL-2 no dia seguinte a 50% da dose, caso a TA permaneça estável. Iniciar GM-CSF ou IL-2 a 50% da dose quando administrados com dinutuximab. De seguida, aumente para a dose completa se esta for tolerada para o resto do ciclo. Caso o GM-CSF não seja tolerado a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto do ciclo. Caso a IL-2 não seja tolerada a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto do ciclo.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar GM-CSF ou IL-2 a 50% da dose, aumentando para a dose completa se forem tolerados no dia seguinte. Caso o GM-CSF não seja tolerado a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto dos ciclos de GM-CSF.

	<ul style="list-style-type: none"> Caso a IL-2 não seja tolerada a 50% da dose, substituir por GM-CSF para o resto dos ciclos de IL-2.
Afeções neurológicas do olho	
<i>Pupila dilatada com no reflexo à luz lento</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Administrar dinutuximab a 0,875 mg/m²/h e retomar GM-CSF ou IL-2.
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab, GM-CSF e IL-2 para os ciclos restantes.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Caso as anomalias permaneçam estáveis ou melhorem antes do próximo ciclo, administrar dinutuximab a 0,875 mg/m²/h e a dose completa de GM-CSF ou IL-2. Caso seja tolerado sem pioria dos sintomas, administrar dinutuximab, a 1,75 mg/m²/h para os ciclos subsequentes. Caso os sintomas ocorram novamente, descontinuar dinutuximab, GM-CSF e IL-2 para os ciclos restantes.
Doença do soro	
<i>Grau 4 (risco de vida)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Infeção sistémica ou sepsia	
<i>Grau 3 ou 4</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 durante o resto do ciclo.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Proceder com os ciclos de dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 planeados.
Dor	
<i>Grau 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Neuropatia periférica	
<i>Neuropatia motora periférica de Grau 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
<i>Grau 3 (alterações sensoriais durante mais de 2 semanas, fraqueza motora objetiva) ou Grau 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Síndrome hemolítico urémico atípico	
	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Unituxin em crianças com menos de 12 meses de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

O Unituxin não deve ser administrado como uma injeção ou bolus intravenoso.

Deve ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de 10 horas. A perfusão é iniciada a uma velocidade de 0,875 mg/m²/h e continuada a esta velocidade durante 30 minutos; a velocidade é de seguida aumentada para 1,75 mg/m²/h e mantida a esta velocidade para o resto da perfusão caso seja tolerada. A duração da perfusão poderá ser alargada até 20 horas para ajudar a minimizar reações durante a perfusão que não respondam de forma adequada a outras medidas de suporte (ver secções 4.4 e 4.8). A perfusão deverá ser finalizada após 20 horas, mesmo se a dose completa não puder ter sido administrada durante este espaço de tempo.

A pré-medicação deverá ser sempre ponderada antes de iniciar cada perfusão (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade (Grau 4) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações alérgicas

A pré-medicação com anti-histamínicos (p. ex. hidroxizina ou difenidramina) deverá ser administrada através de injeção intravenosa aproximadamente 20 minutos antes de iniciar cada perfusão de dinutuximab. Recomenda-se que o medicamento anti-histamínico seja repetido a cada 4-6 horas, conforme necessário durante a profusão de Unituxin. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações à perfusão durante 4 horas após a conclusão da perfusão com Unituxin.

Deverão estar imediatamente disponíveis e ao lado da cama, epinefrina (adrenalina) e hidrocortisona durante a administração de dinutuximab para o controlo de reações alérgicas com perigo para a vida. Recomenda-se que o tratamento para tais reações inclua hidrocortisona administrada por bolus intravenoso, e epinefrina administrada por bolus intravenoso, uma vez a cada 3-5 minutos, conforme necessário de acordo com a resposta clínica.

Dependendo da severidade da reação alérgica, a taxa de perfusão deve ser reduzida ou o tratamento interrompido (ver secções 4.2 e 4.8).

Síndrome de extravasamento capilar

A síndrome de extravasamento capilar é mais provável quando dinutuximab é administrado concomitantemente com IL-2. Recomenda-se que se administre metolazona oral ou furosemida intravenosa a cada 6-12 horas, conforme necessário. Deverão utilizar-se suplementos de oxigénio, suporte respiratório e terapêutica de substituição de albumina conforme necessário, de acordo com o resposta clínica.

Os sintomas e sinais característicos incluem hipotensão, edema generalizado, ascite, dispneia, edema pulmonar e insuficiência renal aguda associada a hipoalbuminemia hemoconcentração.

Dor

A dor grave (Grau 3 ou 4) ocorre mais frequentemente durante o primeiro ciclo de 4 dias de dinutuximab, reduzindo-se frequentemente com os ciclos subsequentes.

Nas dores graves, a velocidade da perfusão de Unituxin deve ser diminuída para 0,875 mg/m²/hora. Unituxin deve ser descontinuado caso a dor não esteja adequadamente controlada apesar da redução da velocidade da profusão e instituição das medidas de suporte máximas (ver secções 4.2 e 4.8).

O paracetamol deve ser administrado por via oral 20 minutos antes de iniciar cada perfusão de dinutuximab, e repetido a cada 4-6 horas conforme necessário. É recomendada a dosagem de forma regular a cada 4-6 horas quando se administra concomitantemente IL-2. Caso seja necessário para dor persistente, deve ser administrado ibuprofeno por via oral a cada 6 horas, entre as doses de paracetamol. O ibuprofeno não deve ser administrado caso existam evidências de trombocitopenia, hemorragia, ou disfunção renal.

Recomenda-se que se administre um opioide, tal como sulfato de morfina, por perfusão intravenosa antes de cada perfusão de dinutuximab, e continuada como uma perfusão intravenosa durante e até 2 horas depois da conclusão do tratamento. Recomenda-se que sejam administradas doses adicionais de um opioide por bolus intravenoso conforme seja necessário para o tratamento da dor, até um

máximo de uma vez a cada 2 horas durante a perfusão de dinutuximab. Caso a morfina não seja bem tolerada, poderão ser utilizados fentanilo ou hidromorfona.

A lidocaína poderá ser administrada como uma perfusão intravenosa (2 mg/kg em 50 ml de cloreto de sódio a 0,9%) Ao longo de 30 minutos antes do início de cada perfusão de dinutuximab e continuada através de perfusão intravenosa a 1 mg/kg/h por um período de até 2 horas após a conclusão do tratamento. A perfusão de lidocaína deverá ser descontinuada caso o doente desenvolva tonturas, dormência perioral, ou acufenos.

A gabapentina pode ser administrada no momento de iniciar a pré-medicação com morfina, a uma dose 10 mg/kg/dia por via oral. A dose pode ser de seguida aumentada (até um máximo de 60 mg/kg/dia ou 3.600 mg/dia) conforme necessário para controlo da dor.

Hipotensão

Deve ser administrada solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (a uma dose de 10 ml/kg) por via endovenosa ao longo de uma hora, imediatamente antes da perfusão de dinutuximab. Caso ocorra hipotensão esta poderá ser repetida, ou poderá ser administrada albumina ou concentrado de hemácias conforme clinicamente indicado. Recomenda-se ainda a administração de terapêutica com vasopressores, caso esta seja necessária para restabelecer uma pressão de perfusão adequada.

Afeções neurológicas do olho

Poderão ocorrer afeções oculares, especialmente em ciclos repetidos (ver secção 4.8). Estas alterações geralmente desaparecem com o tempo. Os doentes deverão ser sujeitos a um exame oftalmológico antes de iniciar a terapêutica, e serem monitorizados para alterações na visão.

Disfunção hepática

Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante a imunoterapia com dinutuximab.

Infeções sistémicas

Os doentes têm tipicamente um cateter venoso central *in situ* e é provável que estejam imunocomprometidos durante a terapêutica como resultado de ASCT anterior, e desta forma, sujeitos ao risco de desenvolvimento de infeção sistémica. Os doentes não devem ter qualquer evidência de infeção sistémica, e qualquer infeção identificada deverá estar sob controlo antes de iniciar a terapêutica.

Anomalias nas provas laboratoriais

Foram relatadas anomalias eletrolíticas em doentes que receberam o Unituxin (ver secção 4.8). Os eletrólitos devem ser monitorizados diariamente durante terapêutica com Unituxin.

Síndrome hemolítico urémico atípico

Foi relatado síndrome hemolítico urémico na ausência de infecção documentada e resultante em insuficiência renal, anomalias eletrolíticas, anemia e hipertensão. Devem ser administradas medidas de suporte, incluindo o controlo do estado da hidratação, anomalias eletrolíticas, hipertensão e anemia.

Ingestão de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isto significa que é essencialmente “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não pode ser excluído um risco de interações com outros medicamentos utilizados de forma concomitante.

Corticosteroides

Não se recomenda que se utilizem medicamentos corticosteroides sistémicos devido à potencial interferência com a ativação imunitária que é necessário para a ação terapêutica de dinutuximab.

Imunoglobulina intravenosa

Não se recomenda que se utilize imunoglobulina intravenosa após a ASCT. Caso seja necessário, o seu uso deve ser limitado aos primeiros 100 dias após a ASCT, uma vez que a imunoglobulina pode interferir com a citotoxicidade celular dependente de dinutuximab. A imunoglobulina não deve ser administrada no prazo de duas semanas antes e uma semana após concluir cada ciclo de Unituxin.

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos de interação.

Interações farmacodinâmicas

As reações alérgicas graves são mais prováveis quando dinutuximab é administrado concomitantemente com IL-2. Assim, deverão ser tomadas precauções quando ambos os medicamentos sejam combinados (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados acerca da utilização de dinutuximab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Assim, este medicamento não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem contraceção durante 6 meses após a interrupção do tratamento com Unituxin.

Amamentação

Sabe-se que a IgG humana é secretada no leite materno. Existe informação insuficiente sobre a excreção de dinutuximab no leite humano. A amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Unituxin. O tempo de intervalo recomendado entre a interrupção do tratamento e a amamentação é de 6 meses.

Fertilidade

Os efeitos de dinutuximab sobre a fertilidade no ser humano são desconhecidos. Não foram levados a cabo estudos de fertilidade em animais; contudo, não foram observados efeitos adversos sobre os órgãos reprodutivos em ratos do sexo masculino e feminino (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Unituxin tem grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas em quatro estudos clínicos de dinutuximab (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A, e DIV-NB-201) em doentes em risco elevado de neuroblastoma (N=984) encontram-se resumidas na Tabela 5. As reações adversas são definidas como aqueles acontecimentos adversos que ocorreram numa maior frequência no grupo tratado com dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, quando comparados com o grupo de controlo tratado com isotretinoína durante o estudo principal aleatorizado e controlado ANBL0032, e que possuam uma relação de mecanismo plausível com o tratamento com dinutuximab. Os termos originalmente notificados foram codificados de acordo com os termos preferidos (utilizando o Dicionário Médico para Atividades Reguladoras - Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

A Tabela 5 resume as reações adversas medicamentosas notificadas quando dinutuximab foi administrado em associação a GM-CSF, IL-2 e isotretinoína. Uma vez que este medicamento é

utilizado em associação com GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, é difícil avaliar a relação causal de cada reação adversa com um medicamento em particular.

As reações adversas relatadas como ocorrendo mais frequentemente (mais de 30% dos doentes) durante os estudos com neuroblastoma foram hipotensão (67%), dor (66 %), hipersensibilidade (56 %), pirexia (53 %), urticária (49 %), síndrome de extravasamento capilar (45 %), anemia (45%), hipocaliemia (41%), diminuição do número de plaquetas (40%), hiponatremia (37%), aumento da alanina aminotransferase (35%), diminuição do número de linfócitos (34%), e diminuição da contagem total de neutrófilos (31%). Foram também notificadas reações adversas características de uma resposta alérgica - Incluindo reação anafilática (18%) e broncospasmo (4%).

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas nos participantes a quem foi administrado dinutuximab em associação a GM-CSF, IL-2 e isotretinoína estão resumidas na Tabela 5. Estas reações adversas estão representadas por classe de sistema de órgãos e frequência, de acordo com o MedDRA. As categorias de frequência estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). As reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada agrupamento por frequência.

Tabela 5: Reações adversas que ocorreram durante os estudos em doentes com neuroblastoma de alto risco a quem foi administrado dinutuximab em associação a GM-CSF, IL-2 e isotretinoína.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Infeção relacionada com dispositivo, suscetibilidade aumentada para infecção, bactériemia, enterocolite	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Neutropenia febril	Síndrome hemolítico urémico atípico
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática, hipersensibilidade	Síndrome de libertação de citocinas	Doença do soro
Doenças endócrinas			Hipertiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hiperglicemia, diminuição do apetite	Hipomagnesemia, acidose, hipoglicemia.	
Doenças do sistema nervoso		Neuralgia, neuropatia periférica, cefaleia	Síndrome de encefalopatia posterior reversível
Afeções oculares		Visão turva, fotofobia, midríase	Pupilas desiguais
Cardiopatias	Taquicarda (sinusal, atrial, ventricular)		Fibrilação atrial, arritmia ventricular
Vasculopatias	Síndrome de extravasamento capilar, hipotensão, hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Hipoxia, tosse, dispneia	Broncospasmo, edema pulmonar	Estridor, edema laríngeo

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia, vômitos, náuseas	Constipação, hemorragia gastrointestinal na porção distal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária, prurido	Erupção cutânea maculopapular	
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária, proteinúria, hematúria	Insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, dor ¹ , edema facial	Edema periférico, arrepios, cansaço, irritabilidade, Reação no local da injeção	
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição do número de plaquetas, diminuição do número de linfócitos, diminuição do número de leucócitos, diminuição do número de neutrófilos, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase.	Aumento da gama-glutamiltransferase, aumento da creatinina no sangue, aumento de peso	Hemocultura positiva

¹ Inclui os termos preferidos dor abdominal, dor abdominal alta, artrose, dor nas costas, dor na bexiga, dor nos ossos, dor no peito, dor facial, dor gengival, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, neuralgia, dor orofaríngea, dor, dor nas extremidades e proctalgia.

Descrição de determinadas reações adversas

Consultar a secção 4.2 para conselhos acerca da redução progressiva ou descontinuação deste medicamento. Consultar a secção 4.4 para ações a serem tomadas face a reações adversas específicas.

Reações alérgicas

Reações graves à perfusão que requerem intervenção urgente, incluindo suporte para a manutenção da tensão arterial, terapêutica com broncodilatadores, corticosteroides, redução de velocidade de perfusão, interrupção da perfusão, interrupção da perfusão ou descontinuação permanente de Unituxin. Inclui edema da face e vias aéreas superiores, dispneia, broncospasmo, estridor, urticária e hipotensão. As reações à perfusão ocorrem geralmente durante a perfusão ou no prazo de 24 horas da conclusão da perfusão de Unituxin. Foram notificadas reações anafiláticas/alérgicas graves em 14% dos doentes. Devido à sobreposição de sinais e sintomas, alguns casos não foi possível distinguir entre reações à perfusão e reações de hipersensibilidade/alérgicas.

Síndrome de extravasamento capilar

A síndrome de extravasamento capilar foi uma reação adversa muito frequente (45% dos doentes) que ocorreu mais frequentemente quando Unituxin foi administrado concomitantemente com IL-2; foi grave (\geq Grau 3) em 14% dos doentes.

Dor

A dor ocorreu tipicamente durante a perfusão de Unituxin, e foi mais frequentemente notificada sob a forma de dor abdominal, dor generalizada, dor nas extremidades, dor nas costas, neuralgia, dor torácica musculoesquelética e artralgia; 41% dos doentes sofreu de dor grave. Devem ser administrados analgésicos, incluindo opioides intravenosos antes de cada dose de Unituxin e continuados até duas horas após a conclusão da perfusão com Unituxin.

Foi notificada neuropatia sensorial periférica em 3% dos doentes e neuropatia periférica motora em 2% dos pacientes; menos de 1% dos doentes apresentaram neuropatia periférica grave.

Anomalias nas provas laboratoriais

As anomalias eletrolíticas que ocorreram em pelo menos 25% dos doentes que receberam Unituxin incluíram hiponatremia e hipocaliemia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram relatados casos de sobredosagem de dinutuximab. Foram administradas doses programadas de dinutuximab até 120 mg/m^2 ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$) em ensaios clínicos, com um perfil de reações adversas semelhante ao descrito na secção 4.8. Em caso de sobredosagem, os doentes deverão ser monitorizados atentamente para sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído o tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC16

Mecanismo de ação

Dinutuximab é um anticorpo monoclonal quimérico, composto pelas regiões variáveis murinas para a cadeia leve e pesada e a região constante humana para a IgG1 de cadeia pesada e cadeia leve K. Dinutuximab reage especificamente com o gangliosídeo GD2, que é altamente expresso na superfície das células do neuroblastoma, expresso de forma mínima na superfície de neurónios humanos normais, fibras nociceptivas periféricas e na pele.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi demonstrado que dinutuximab se liga às linhas celulares de neuroblastoma que se sabe exprimirem GD2 *in vitro*. Além disso, foi demonstrado que induz citotoxicidade dependente de anticorpos e mediada por células (ADCC) e citotoxicidade dependente do complemento *in vitro*. Mais especificamente, na presença de células efetoras humanas, incluindo células mononucleares do sangue periférico (PBMC) e granulócitos de dadores humanos normais, observou-se que dinutuximab medeia a lise de diversas linhas celulares de neuroblastoma de uma forma dependente da dose. Foi observado que os granulócitos foram mais eficazes que as PBMC ao mediarem a citotoxicidade dependente de dinutuximab nas células de neuroblastoma, com uma melhoria na lise celular observada com a adição de GM-CSF. Além disso, estudos *in vivo* demonstram que dinutuximab em monoterapia ou associado a IL-2 podem inibir parcialmente o crescimento tumoral em murganhos. O aumento da ADCC na presença de GM-CSF e IL-2 é a razão para a associação destas citocinas com dinutuximab em estudos clínicos.

Estudos não-clínicos demonstram que a neurotoxicidade induzida por dinutuximab é provavelmente devida à indução de alodinia mecânica que pode ser mediada pela reatividade de dinutuximab com o antígeno GD2 localizado na superfície de fibras nervosas periféricas e/ou mielina.

Eficácia e segurança clínicas

O ANBL0032 foi um estudo aleatorizado e controlado que avaliou os efeitos de dinutuximab administrado em associação com GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, comparado com isotretinoína em monoterapia em participantes com neuroblastoma de alto risco. A classificação de neuroblastoma de alto risco foi baseada na idade do doente (superior a 12 meses) e estádio do tumor no momento do diagnóstico e/ou a presença de fatores de risco biológico tais como amplificação do MYCN.

Os doentes tinham idades entre os 11 meses e 15 anos e tinham anteriormente conseguido pelo menos uma resposta parcial à quimioterapia de indução, seguida de ASCT e radioterapia. Após a ASCT, 226 participantes foram alocados aleatoriamente numa proporção de 1:1 num grupo de terapêutica padronizada (seis círculos de isotretinoína), ou num grupo de imunoterapia com dinutuximab (cinco ciclos de dinutuximab em associação com GM-CSF e IL-2 alternadas, associadas a isotretinoína concomitante durante seis ciclos). O dinutuximab foi administrado na dose equivalente a 17,5 mg/m²/dia em quatro dias consecutivos (dias 4-7) dos ciclos 1-5. Foi administrado GM-CSF a uma dose de durante os Ciclos 1, 3 e 5, doseado de forma diária durante 14 dias. A IL-2 foi administrada concomitantemente com dinutuximab como uma perfusão intravenosa contínua durante quatro dias, durante a Semana 1 dos Ciclos 2 e 4, a uma dose de 3,0 MUI/m²/dia, e durante a Semana 2 dos Ciclos 2 e 4, a uma dose de 4,5 MUI/m²/dia. Durante as últimas duas semanas em cada um dos seis ciclos, foi também administrada isotretinoína por via oral aos participantes nos grupos de controlo e de imunoterapia com dinutuximab, a uma dose de 160 mg/m²/dia (administrada como 80 mg/m², duas vezes ao dia).

A métrica final do principal resultado de eficácia foi a sobrevivência livre de eventos (SLE) avaliada pelo investigador, definida como o período de tempo desde a aleatorização até a primeira ocorrência de recidiva, doença progressiva, segunda neoplasia ou morte. A análise principal da intenção do tratamento (ITT) encontrou uma melhoria na SLE associada à imunoterapia com dinutuximab e isotretinoína, quando comparada com a isotretinoína em monoterapia. As estimativas da SLE a 2 -anos foram de 66% entre os participantes a quem foi administrada imunoterapia com dinutuximab e isotretinoína, quando comparada com 48% nos participantes a quem foi administrada isotretinoína em monoterapia (teste de log-rank $p = 0,030$) apesar de esta diferença não atingir uma significância estatística formal de acordo com o plano predefinido para análises interinas. Para além disso, a sobrevivência global (SG) foi avaliada com 3 anos de seguimento após a análise de SLE como parâmetro final secundário, com uma melhoria significativa observada entre os participantes ITT alocados aleatoriamente para lhes ser administrada imunoterapia com dinutuximab e isotretinoína, quando comparados com isotretinoína em monoterapia. As estimativas da SG a 3 anos foram de 80% contra 67% para os participantes a quem foi administrada imunoterapia com dinutuximab e isotretinoína, e isotretinoína em monoterapia, respetivamente (teste de log-rank $p = 0,0165$). A sobrevivência a longo prazo foi avaliada através de 5 anos de seguimento após a análise de SLE e continuou a demonstrar uma vantagem quanto à sobrevivência para os doentes a quem foi administrada imunoterapia com dinutuximab, quando comparados com aqueles a quem foi administrada isotretinoína em monoterapia. As estimativas da SG a 5 anos foram de 74% para a imunoterapia com dinutuximab, e de 57% para a isotretinoína em monoterapia (teste de log-rank $p = 0,030$).

A análise dos subgrupos pela resposta à SLE e SG indicou que os doentes com doença residual mínima, hiperploidia de ADN e cuja medula óssea fora sujeita a eliminação de células malignas (“purga”) poderão não ter beneficiado da imunoterapia com dinutuximab.

Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. Os dados de 409 participantes em diversos estudos de neuroblastoma com amostras disponíveis para a determinação dos anticorpos antiquiméricos humanos (HACA) demonstrou que 71 (17%) desenvolveu anticorpos capazes de se ligarem e 15 (4%) desenvolveram uma resposta neutralizante por anticorpos. As concentrações plasmáticas de dinutuximab, especialmente os níveis mínimos, tende a ser inferior nos doentes com HACA. Não existiu qualquer correlação aparente entre o desenvolvimento destes anticorpos e reações alérgicas.

A incidência da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio e por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra dinutuximab com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos poderá ser enganosa.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Unituxin em um ou mais subgrupos da população pediátrica em neuroblastoma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A farmacocinética de dinutuximab foi avaliada num estudo clínico de Unituxin em associação com GM-CSF, IL-2 e isotretinoína. Neste estudo, 27 crianças com neuroblastoma de alto risco (idades: $3,9 \pm 1,9$ anos) receberam até 5 ciclos de Unituxin a $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ por perfusão intravenosa ao longo de 10 a 20 horas, por 4 dias consecutivos, a cada 28 dias. A concentração plasmática média (\pm desvio padrão) máxima observada após a 4^a perfusão foi de $11,5 (\pm 2,3) \mu\text{g/ml}$. Numa análise farmacocinética da população, a média geométrica do volume de distribuição no estado estacionário foi calculado em 5,2 l.

Biotransformação

O Dinutuximab é uma proteína para a qual a via metabólica antecipada é a degradação em péptidos de pequena dimensão e aminoácidos individuais, através de enzimas proteolíticas ubíquas. Não foram levados a cabo estudos clássicos de biotransformação.

Eliminação

A média geométrica da depuração foi estimada em $0,025 \text{ l/h}$ e aumentou com o tamanho corporal. A semivida terminal foi calculada em $10 (+ 6)$ dias.

Uma análise farmacocinética populacional realizada em todos os dados clínicos disponíveis sugere que a disposição de dinutuximab não é alterada pela idade, raça, sexo, medicações concomitantes (IL-2, GM-CSF) e a presença de síndrome de extravasamento capilar, insuficiência renal ou hepática. No entanto, a presença de HACA parece aumentar a eliminação de dinutuximab em aproximadamente 60%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Dinutuximab (ou o anticorpo monoclonal murino 14.18) foi administrado a murganhos, coelhos, ratos e cães em regimes de dose única e dose repetida, que excederam a dose utilizada clinicamente. Os achados notáveis incluem reações adversas relacionadas com o tratamento no fígado dos ratos (caracterizadas por congestão centrilobular, divisão celular anormal, necrose hepatocelular e fibrose da veia pericentral/interlobular), que podem estar relacionadas com distúrbios circulatórios e alterações indicativas de hematopoiese aumentada (proporção de reticulócitos e/ou número de plaquetas aumentados, celularidade aumentada das células hematopoiéticas na medula óssea femoral e esternal, e/ou hematopoiese extramedular no fígado e baço). Estas alterações foram observadas como sendo ligeiras a muito ligeiras em gravidade, e recuperaram ou tenderam a recuperar após a cessação da dosagem. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade do SNC.

Farmacologia de segurança

Dinutuximab foi administrado macacos cinomolgo, resultando em efeitos sobre o sistema cardiovascular que consistiram em aumentos moderados da tensão arterial (um em três animais) e frequência cardíaca (dois de três animais). Não foram observados efeitos diretos sobre os parâmetros do eletrocardiograma ou sobre o sistema respiratório.

Outras

Não foram realizados estudos não-clínicos para avaliar o potencial de dinutuximab causar carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade para o desenvolvimento e reprodução. Em ratos do sexo masculino e feminino, a administração de dinutuximab não resultou em quaisquer efeitos adversos sobre os órgãos reprodutivos, a exposições que foram pelo menos 60- vezes superiores às observadas clinicamente.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais levados a cabo até à data. Estes estudos apoiam o regime de dosagem atual de dinutuximab de 17,5 mg/m²/dia, administrado em quatro dias consecutivos durante cinco ciclos mensais

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Polissorbato 20 (E 432)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

18 meses

Solução diluída

Foi demonstrada a estabilidade físico-química em utilização por um período de 24 horas a temperatura ambiente (menos de 25°C).

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar sob refrigeração (2°C - 8°C).

Não congelar.

Meter o frasco na embalagem externa de forma a proteger da luz.

Para as condições de conservação do medicamento após a diluição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro Tipo I transparente, Com uma rolha de borracha bromobutílica e um vedante destacável de alumínio, contendo 5 ml de concentrado para solução para perfusão.

Cada embalagem de cartão contém um frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O volume exato de Unituxin concentrado para solução para perfusão para a dose do doente (ver secção 4.2) deve ser injetado num saco de 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Deve ser retirado o volume necessário de dinutuximab e injetado num saco de 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A solução deve ser misturada invertendo cuidadosamente.

A diluição deve ser levada a cabo sob condições de assepsia. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Consultar a secção 6.3 para a validade após a diluição. A solução para perfusão diluída deve ser utilizada no prazo de 24 horas da sua preparação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey

Surrey

KT16 9FG

Reino Unido

Tel.: +44 (0)1932 664884

Fax: +44 (0)1932 573800

E-mail: druginfo@unither.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1022/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de seis meses após a concessão da autorização.

Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): De forma a avaliar os resultados finais de segurança a longo prazo de dinutuximab em doentes com neuroblastoma de alto risco (incluindo o sistema nervoso central e periférico, prevalência de disfunção orgânica, efeitos a longo prazo no crescimento e desenvolvimento endócrino, perda de audição, toxicidade cardíaca e dados acerca da sobrevivência), o requerente deverá levar a cabo e submeter os resultados de um registo de segurança. O protocolo do estudo deverá ser submetido no prazo de 3 meses após a decisão da CE.	
O relatório do estudo clínico deverá ser submetido até	06/2029
PASS: De forma a melhor caracterizar a segurança e imunogenicidade de Unituxin e o seu impacto na exposição ao medicamento, o requerente deverá levar a cabo e submeter os resultados de um estudo de segurança. O relatório do estudo clínico deverá ser submetido até	12/2018

Medicamento já não autorizado

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão.
dinutuximab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de concentrado contém 3,5 mg de dinutuximab.
Cada frasco contém 17,5 mg de dinutuximab em 5 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina
Polissorbato 20
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
17,5 mg/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar sob refrigeração.
Não congelar.
Meter o frasco na embalagem externa de forma a proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1022/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado estéril

dinutuximab

Via intravenosa após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

17,5 mg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Unituxin 3,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão. dinutuximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Ocasionalmente, uma pessoa jovem que esteja a tomar este medicamento poderá ler o folheto informativo, embora habitualmente sejam os pais/tutores a fazê-lo. Independentemente disso, o folheto dirigir-se-á a "si" ao longo do mesmo.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, Fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Unituxin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Unituxin
3. Como lhe será administrado Unituxin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Unituxin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Unituxin e para que é utilizado

O que é Unituxin

O Unituxin é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa dinutuximab. Pertence a um grupo de medicamentos chamado "anticorpos monoclonais". Estes funcionam como os anticorpos produzidos naturalmente pelo organismo. Eles ajudam o sistema imunitário a dirigir-se a determinada células, tais como as células do cancro, "colando-se" a elas.

Para que é Unituxin utilizado

Unituxin é utilizado para tratar o "neuroblastoma de alto risco" em bebés, crianças e adolescentes, entre os 12 meses e 17 anos de idade.

O neuroblastoma é um tipo de cancro que cresce a partir de células anormais dos nervos no corpo. Alguns neuroblastomas são classificados como de "alto risco" se o cancro se tiver espalhado para diversas partes do corpo e contiver determinados tipos de células. Os neuroblastomas de alto risco são mais propensos a recidivas após o tratamento.

Para reduzir o risco de recidiva do cancro, o Unituxin é dado na última fase do tratamento para eliminar pequenas quantidades de doença que ainda possam estar presentes após o cancro ter respondido à quimioterapia, à cirurgia e a um transplante autólogo de células estaminais (autodoação).

De que forma funciona o Unituxin

Unituxin reconhece e liga-se a um alvo na superfície da célula, denominado “GD2”. O GD2 pode ser encontrado à superfície das células do neuroblastoma. Quando o Unituxin se liga ao GD2 das células do cancro com, o sistema imunitário do doente começa a atacar essas células e a matá-las.

Foi demonstrado que o Unituxin atrasa a progressão ou recidiva da doença e aumenta a sobrevida.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Unituxin

Não tomar Unituxin se

- tem alergia ao dinutuximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso não tenha a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado dinutuximab.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Unituxin caso:

- já tenha tido ataques (convulsões)
- já tenha tido problemas de fígado
- tenha números baixos de glóbulos brancos ou plaquetas no seu sangue - demonstrado nos exames
- tenha problemas respiratórios tais como falta de ar em repouso
- tenha problemas nos rins
- tenha alguma infecção.

Caso alguma das situações acima se aplique a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Unituxin.

Poderá notar o seguinte quando lhe for administrado Unituxin pela primeira vez e durante o ciclo de tratamento:

- **Reações alérgicas que podem ser graves (reações anafiláticas) ou outras reações à perfusão** - Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro caso tenha qualquer reação alérgica ou outra reação à perfusão. Estas são muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupção cutânea, urticária, inchaço no rosto ou na garganta, tonturas, um batimento cardíaco rápido ou palpitações, falta de ar e dificuldades respiratórias, febre, mal-estar, dores e dores nas articulações. Será atentamente monitorizado para estes sinais enquanto o medicamento lhe estiver a ser administrado. Ser-lhe-á administrado um medicamento anti-histamínico que ajuda a prevenir as reações alérgicas.
- **Síndrome de extravasamento capilar** devido à fuga dos componentes do sangue através das paredes dos vasos sanguíneos pequenos - o pode provocar o inchaço rápido dos braços, pernas e outras partes do seu corpo, uma rápida queda da tensão arterial, tonturas e dificuldades respiratórias
- **Dor** - por favor informe o médico ou enfermeiro se tiver quaisquer dores. Estas são muito frequentes durante o tratamento (afetam mais de 1 em 10 pessoas). Ser-lhe-ão administrados medicamentos para alívio da dor (tais como paracetamol, ibuprofeno e morfina) para ajudar a prevenir e a reduzir a dor. Ver a secção 4 para mais informação acerca de efeitos secundários relacionados com a dor.
- **Tensão arterial baixa** - isto pode fazer com que se sinta tonto ou desmaie.
- **Problemas com os seus olhos** - informe o seu médico ou enfermeiro se notar quaisquer problemas com os seus olhos ou alterações na sua visão.

- **Infeções do sangue** - informe o seu médico se notar febre, calafrios, ou sensação de desmaio ou tonturas.
- **Problemas com os seus nervos** - poderá notar dormência, formigueiro ou sensação de ardor nas suas mãos, pés, pernas ou braços, perda de sensibilidade ou fraqueza nos movimentos (neuropatia periférica).

Ver a secção 4 para uma lista completa dos efeitos secundários conhecidos.

Testes e exames

O seu médico realizará testes no sangue e poderá levar a cabo exames aos olhos enquanto estiver a tomar este medicamento.

Outros medicamentos e Unituxin

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e suplementos de ervanária.

Em especial, por favor informe o médico ou enfermeiro se lhe tiverem sido administrados recentemente:

- medicamentos denominados “corticosteroides” - estes podem afetar a atividade do seu sistema imunitário, que é importante para que Unituxin funcione.
- “imunoglobulina intravenosa” - não lhe deve ser administrado este tipo de medicamento nas duas semanas antes do tratamento com Unituxin, e durante pelo menos uma semana após o tratamento ter terminado.

Caso alguma das situações acima se aplique a si (ou se não tiver a certeza), informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Unituxin.

Gravidez

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.
- Caso possa engravidar e não esteja a utilizar contraceção, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.
- Recomenda-se utilizar um método contraceptivo durante 6 meses após a interrupção deste medicamento.

Amamentação

- Caso esteja a amamentar, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.
- Não deverá amamentar durante o tratamento com este medicamento. Isto deve-se ao facto de não se saber se o medicamento pode passar para o leite materno. O tempo de intervalo recomendado entre a interrupção do tratamento e a amamentação é de 6 meses.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Unituxin apresenta diversos efeitos secundários e tal irá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Unituxin contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isto significa que é essencialmente “livre de sódio”.

3. Como lhe será administrado Unituxin

Unituxin ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro enquanto estiver no hospital. É administrado como por gotejamento numa das suas veias (perfusão intravenosa).

Unituxin é utilizado com outros três medicamentos:

- Isotretinoína
- GM-CSF
- IL-2

Estes medicamentos ser-lhe-ão administrados ao longo de seis ciclos. Cada ciclo dura um mês. Não lhe serão administrados todos os medicamentos em todos os ciclos.

Quanto lhe é administrado

O Unituxin ser-lhe-á administrado em cinco dos seis ciclos. A dose recomendada é de 17,5 mg/m². O seu médico irá calcular a sua dose com base na sua área de superfície corporal.

Durante os ciclos (meses) 1, 3 e 5

- Unituxin é administrado por gotejamento numa das suas veias - durante cerca de 10 horas por dia, durante quatro dias.
- O GM-CSF é administrado como uma injeção sob a pele ou por gotejamento numa das suas veias todos os dias durante 14 dias.
- Ser-lhe-á administrada isotretinoína para tomar pela boca nos últimos 14 dias de cada ciclo.

Durante os ciclos (meses) 2 e 4

- Unituxin é administrado por gotejamento numa das suas veias - durante cerca de 10 horas por dia, durante quatro dias.
- A IL-2 é administrada por gotejamento numa das suas veias durante quatro dias seguidos (perfusão contínua) - durante os primeiros quatro dias da primeira semana e os primeiros quatro dias da segunda semana de cada ciclo.
- Ser-lhe-á administrada isotretinoína para tomar pela boca nos últimos 14 dias de cada ciclo.

Durante o ciclo (mês) 6

- Ser-lhe-á administrada apenas isotretinoína para tomar pela boca.

O seu médico ou enfermeiro irá examiná-lo durante e após a perfusão. Para reduzir o risco de efeitos secundários, o seu médico poderá aumentar o tempo permitido para a perfusão de Unituxin até um máximo de 20 horas. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento, que é administrado conjuntamente com GM-CSF, IL-2 e isotretinoína pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Por favor informe imediatamente o médico ou enfermeiro se notar qualquer um dos seguintes:

- Qualquer sinal de uma reação alérgica ou outra reação no local da injeção - os sintomas podem incluir erupção cutânea, urticária, inchaço no rosto ou na garganta, tonturas, um batimento cardíaco rápido ou palpitações, falta de ar e dificuldades respiratórias, febre, mal-estar, dores e dores nas articulações.
- Rápido inchaço dos braços, pernas e outras partes do seu corpo, uma rápida queda da tensão arterial, tonturas e dificuldades respiratórias (síndrome da extravasamento capilar).

- Qualquer tipo de dor: no estômago, garganta, peito, rosto, mãos, pés, pernas ou braços (como dormência, formigueiro ou sensação de ardor) nas costas, pescoço, articulações, ossos, músculos, boca, olhos, órgãos genitais.

Estes são muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas).

Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se notar qualquer um destes efeitos.

Os outros efeitos secundários que poderá sentir com este medicamento incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas).

- tosse
- comichão
- perda de apetite
- diarreia, mal-estar
- tensão arterial baixa, que pode fazer com que se sinta tonto ou desmaie ou tensão arterial alta
- testes sanguíneos anormais, tais como contagens de plaquetas baixas, contagens de glóbulos vermelhos ou brancos baixas, nível de albumina baixo (pode provocar inchaço e fazê-lo sentir-se fraco e cansado), alteração da função hepática, níveis baixos de potássio, sódio, cálcio, fosfatos, ou nível alto de glicose.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas).

- perda de peso, ganho de peso
- arrepios
- dor de cabeça
- sentir-se ansioso, irritável
- prisão de ventre, sangue nas fezes
- lesões nos nervos por todo o corpo que podem afetar o movimento
- visão turva, sensibilidade à luz, as pupilas dos seus olhos permanecem grandes (“dilatadas”)
- não ser capaz de urinar, sangue ou proteína na urina
- risco acrescido de contrair infecções, especialmente a partir dos dispositivos utilizados para lhe administrar os medicamentos, infecções do sangue ou intestino
- problemas de pele no local onde a injeção foi administrada, uma erupção vermelha com pequenos papos
- testes sanguíneos anormais, tais como baixos níveis de magnésio, glicose, altos níveis de ácidos ou creatinina.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas).

- pupilas desiguais
- líquido dentro ou em redor dos pulmões
- insuficiência renal
- tiroide excessivamente ativa
- doença do soro - uma doença semelhante a uma alergia
- ritmo cardíaco anormal
- inchaço na parte posterior do cérebro (síndrome de encefalopatia posterior reversível) - os sintomas podem incluir tensão alta, dor de cabeça, convulsões, alteração na visão ou no comportamento, sensação de sonolência ou cansaço.
- síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) - uma doença que afeta o sistema sanguíneo e rins - os sintomas podem incluir sintomas semelhantes a gripe que não desaparecem, confusão, letargia, perda de apetite ou urina de cor escura.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de relatórios listados no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Unituxin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar num frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Meter o frasco na embalagem externa de forma a proteger da luz.

Foi demonstrada a estabilidade físico-química em utilização a temperatura ambiente (menos de 25°C). Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

Não utilize este medicamento caso note partículas de matéria ou alterações da coloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O médico ou enfermeiro irão deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Unituxin

- A substância ativa é dinutuximab. Cada frasco contém 17,5 mg de dinutuximab em 5 ml. Cada ml de concentrado contém 3,5 mg de dinutuximab.
- Os outros componentes são histidina, polissorbato 20 (E 432), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis. Ver a secção 2 para mais informação acerca do sódio.

Qual o aspeto de Unituxin e conteúdo da embalagem

Unituxin é uma solução para perfusão transparente e incolor, fornecida num frasco de vidro transparente. Uma embalagem de cartão contém um frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

<----->

Posologia e modo de administração

Unituxin está restrito ao uso hospitalar e tem de ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de terapêuticas oncológicas. Este deverá ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, num ambiente onde estejam imediatamente disponíveis serviços de reanimação.

Posologia

Unituxin deve ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de cinco sessões, a uma dose diária de 17,5 mg/m². Este é administrado nos Dias 4-7 durante os Ciclos 1, 3 e 5 (com cada ciclo durando aproximadamente 24 dias) e nos Dias 8-11 durante os Ciclos 2 e 4 (com cada ciclo a durar aproximadamente 28 dias).

O regime do tratamento consiste em dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoína, administrados ao longo de seis ciclos consecutivos. O regime posológico completo está descrito na Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1: Calendário de dosagem para os Ciclos 1, 3 e 5 para Unituxin, GM-CSF e isotretinoína.

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

¹. Fator estimulante da colónia dos granulócitos e macrófagos (GM-CSF) 250 µg/m²/dia, administrado por injeção subcutânea (altamente recomendado) ou perfusão intravenosa ao longo de 2 horas.

². Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dia, administrado por perfusão intravenosa ao longo de 10-20 horas.

³. Isotretinoína: para pesos corporais superiores a 12 kg: 80 mg/m² administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 160 mg/m²/dia; para pesos corporais até 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 5,33 mg/kg/dia (arredondar a dose por excesso para o múltiplo de 10 mg seguinte).

Tabela 2: Calendário de dosagem para os Ciclos 2 e 4 para Unituxin e IL-2; calendário de dosagem para os Ciclos 2, 4 e 6 para isotretinoína.

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

¹. Interleucina-2 (IL-2): 3 MUI/m²/dia, administradas por perfusão intravenosa continua ao longo de 96 horas nos Dias 1-4 e 4,5 MUI/m²/dia nos Dias 8-11.

². Dinutuximab: 17,5 mg/m²/dia, administrado por perfusão intravenosa ao longo de 10-20 horas.

³. Isotretinoína: para pesos corporais superiores a 12 kg: 80 mg/m² administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 160 mg/m²/dia; para pesos corporais até 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por via oral duas vezes ao dia, para uma dose total de 5,33 mg/kg/dia (arredondar a dose por excesso para o múltiplo de 10 mg seguinte).

Antes de iniciar cada ciclo de tratamento, consulte a Tabela 3 para uma lista de critérios que devem ser avaliados.

Tabela 3: Critérios clínicos que devem ser avaliados antes de iniciar cada ciclo de tratamento de Unituxin

Toxicidade para o sistema nervoso central (SNC)
<ul style="list-style-type: none">Adiar a iniciação do ciclo até que a toxicidade do SNC seja de Grau 1 ou resolvida, e a afeção com convulsões esteja bem controlada
Disfunção hepática
<ul style="list-style-type: none">Adiar a iniciação do primeiro ciclo até que a alanina aminotransferase (ALT) seja menos de 5 vezes o limite superior ao normal (LSN). Adiar a iniciação dos ciclos 2-6 até que a ALT seja menos de 10 vezes o LSN.

Trombocitopenia
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que contagem de plaquetas seja de pelo menos 20.000/μl. • Caso o doente tenha metástases a nível do SNC, adiar a iniciação do ciclo e administrar uma transfusão de plaquetas para manter a contagem de plaquetas no mínimo de 50.000/μl.
Disfunção respiratória
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a dispneia em repouso tenha sido resolvida e/ou saturação periférica de oxigénio seja de pelo 94% com ar ambiente.
Disfunção renal
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a depuração da creatinina ou a taxa de filtração glomerular (TFG) seja de pelo menos 70 ml/min/1,73 m²
Infeção sistémica ou sepsia
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do ciclo até que a infecção sistémica ou sepsia tenha sido resolvida.
Leucopenia
<ul style="list-style-type: none"> • Adiar a iniciação do primeiro ciclo até que contagem de total de fagócitos (APC) seja de pelo menos 1.000/μl.

Para além dos critérios acima mencionados, deve ser tida em conta a opinião do clínico durante a avaliação da função cardiovascular do doente.

Modificação da dose

A Tabela 4 contém as orientações para a modificação da dose para dinutuximab, GM-CSF e IL-2. Caso os doentes cumpram os critérios para descontinuação destes medicamentos, o tratamento poderá continuar com isotretinoína, tal como indicado clinicamente.

Tabela 4: Orientações para modificação de dose para a gestão de reações adversas resultantes do tratamento, durante a administração de dinutuximab em associação com GM-CSF, IL-2 e isotretinoína.

Reações alérgicas	
<i>Grau 1 ou 2</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir a Velocidade de perfusão para 0,875 mg/m²/h. • Administrar medidas de suporte.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> • Retomar a perfusão à velocidade original. Caso não seja tolerado, reduzir a velocidade de perfusão para 0,875 mg/m²/h.
<i>Grau 3 ou 4</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar imediatamente o dinutuximab e o GM-CSF ou IL-2 intravenoso. • Administrar medidas de suporte.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> • Caso os sinais e sintomas se resolvam rapidamente com as medidas acima, a perfusão de dinutuximab poderá ser retomada a uma velocidade de 0,875 mg/m²/h. • Não retomar o GM-CSF ou IL-2 até ao dia seguinte. • Para os ciclos de GM-CSF, administrar GM-CSF a 50% da dose, iniciando-se no dia seguinte e, se bem tolerado, GM-CSF poderá ser dado na dose completa após ter terminado a dosagem de dinutuximab para esse ciclo. • Para os ciclos de IL-2, administrar IL-2 a 50% da dose, iniciando-se no dia seguinte, e continuar para o resto do ciclo. • Caso os sintomas voltem a ocorrer com a adição de GM-CSF ou IL-2, descontinuar o GM-CSF ou IL-2 e dinutuximab. • Caso os sintomas se resolvam no dia seguinte, retomar o dinutuximab à dose tolerada, sem GM-CSF ou IL-2.
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 durante esse dia. • Caso os sintomas se resolvam nesse dia, retomar no dia seguinte com pré-medicação num contexto de cuidados intensivos.

Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Manter a velocidade de perfusão tolerada de dinutuximab para todos os ciclos subsequentes com GM-CSF ou IL-2.
Anafilaxia	
Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Síndrome de extravasamento capilar	
Grau 3 (grave)	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 intravenoso. Administrar medidas de suporte.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Retomar a perfusão de dinutuximab a 0,875 mg/m²/h. Retomar GM-CSF ou IL-2 no dia seguinte a 50% da dose, até a última dose de dinutuximab para esse ciclo.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Se o doente tiver tolerado 50% da dose de GM-CSF ou IL-2, iniciar esta dose e dinutuximab à velocidade de 0,875 mg/m²/h. Se for tolerado, aumentar o GM-CSF ou IL-2 para a dose completa no dia seguinte. Caso o GM-CSF não seja tolerado a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto dos ciclos de GM-CSF. Caso a IL-2 não seja tolerada a 50% da dose, substituir por GM-CSF para o resto dos ciclos de IL-2.
Grau 4 (risco de vida)	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 durante esse ciclo. Administrar medidas de suporte.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Caso tenha ocorrido síndrome de extravasamento capilar durante o ciclo de IL-2, substituir por GM-CSF para o resto dos ciclos de IL-2. Caso tenha ocorrido síndrome de extravasamento capilar durante o ciclo de GM-CSF, administrar dinutuximab em monoterapia para nos ciclos de GM-CSF subsequentes.
Hiponatremia	
Grau 4 (risco de vida) - <120 mmol / L, apesar do controlo de fluidos adequado	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Hipotensão	
Sintomática e/ou TA inferior a 70 mmHg ou uma diminuição que exceda 15% abaixo do valor inicial	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 intravenoso. Administrar medidas de suporte.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Retomar a perfusão de dinutuximab a 0,875 mg/m²/h. Caso a tensão arterial (TA) permaneça estável durante pelo menos 2 horas, retomar GM-CSF ou IL-2. Caso a TA permaneça estável durante pelo menos 2 horas após retomar GM-CSF ou IL-2, aumente a profusão de dinutuximab para 1,75 mg/m²/h.
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2. Retomar dinutuximab a 0,875 mg/m²/h mal a TA esteja estável.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> Retomar GM-CSF ou IL-2 no dia seguinte a 50% da dose, caso a TA permaneça estável. Iniciar GM-CSF ou IL-2 a 50% da dose quando administrados com dinutuximab. De seguida, aumente para a dose completa se esta for tolerada para o resto do ciclo. Caso o GM-CSF não seja tolerado a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto do ciclo. Caso a IL-2 não seja tolerada a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto do ciclo.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar GM-CSF ou IL-2 a 50% da dose, aumentando para a dose completa se forem tolerados no dia seguinte. Caso o GM-CSF não seja tolerado a 50% da dose, administrar dinutuximab em monoterapia para o resto dos ciclos de GM-CSF.

	<ul style="list-style-type: none"> • Caso a IL-2 não seja tolerada a 50% da dose, substituir por GM-CSF para o resto dos ciclos de IL-2.
Afeções neurológicas do olho	
<i>Pupila dilatada com no reflexo à luz lento</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar dinutuximab a 0,875 mg/m²/h e retomar GM-CSF ou IL-2.
Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab, GM-CSF e IL-2 para os ciclos restantes.
Ciclos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> • Caso as anomalias permaneçam estáveis ou melhorem antes do próximo ciclo, administrar dinutuximab a 0,875 mg/m²/h e a dose completa de GM-CSF ou IL-2. • Caso seja tolerado sem pioria dos sintomas, administrar dinutuximab, a 1,75 mg/m²/h para os ciclos subsequentes. • Caso os sintomas ocorram novamente, descontinuar dinutuximab, GM-CSF e IL-2 para os ciclos restantes.
Doença do soro	
<i>Grau 4 (risco de vida)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Infeção sistémica ou sepsia	
<i>Grau 3 ou 4</i>	
Início dos sintomas	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 durante o resto do ciclo.
Após a resolução	<ul style="list-style-type: none"> • Proceder com os ciclos de dinutuximab e GM-CSF ou IL-2 planeados.
Dor	
<i>Grau 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Neuropatia periférica	
<i>Neuropatia motora periférica de Grau 2</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
<i>Grau 3 (alterações sensoriais durante mais de 2 semanas, fraqueza motora objetiva) ou Grau 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.
Síndrome hemolítico urémico atípico	
	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar de forma permanente dinutuximab e GM-CSF ou IL-2.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Unituxin em crianças com menos de 12 meses de idade não foi ainda estabelecida.

Modo de administração

O Unituxin não deve ser administrado como uma injeção ou bolus intravenoso.

Deve ser administrado por perfusão intravenosa ao longo de 10 horas. A perfusão é iniciada a uma velocidade de 0,875 mg/m²/h e continuada a esta velocidade durante 30 minutos; a velocidade é de seguida aumentada para 1,75 mg/m²/h e mantida a esta velocidade para o resto da perfusão caso seja tolerada. A duração da perfusão poderá ser alargada até 20 horas para ajudar a minimizar reações durante a perfusão que não respondam de forma adequada a outras medidas de suporte. A perfusão deverá ser finalizada após 20 horas, mesmo se dose completa não puder ter sido administrada durante espaço de tempo.

A pré-medicação deverá ser sempre ponderada antes de iniciar cada perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. do RCM.

Contraindicações

Hipersensibilidade (Grau 4) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. do RCM.

Advertências e precauções especiais de utilização

Reações alérgicas

A pré-medicação com anti-histamínicos (p. ex. hidroxizina ou difenidramina) deverá ser administrada através de injeção intravenosa aproximadamente 20 minutos antes de iniciar cada perfusão de dinutuximab. Recomenda-se que o medicamento anti-histamínico seja repetido a cada 4-6 horas, conforme necessário durante a profusão de Unituxin. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações à perfusão durante 4 horas após a conclusão da perfusão com Unituxin.

Deverão estar imediatamente disponíveis e ao lado da cama, epinefrina (adrenalina) e hidrocortisona durante a administração de dinutuximab para o controlo de reações alérgicas com perigo para a vida. Recomenda-se que o tratamento para tais reações inclua hidrocortisona administrada por bolus intravenoso, e epinefrina administrada por bolus intravenoso, uma vez a cada 3-5 minutos, conforme necessário de acordo com a resposta clínica.

Dependendo da severidade da reação alérgica, a taxa de perfusão deve ser reduzida ou o tratamento interrompido.

Síndrome de extravasamento capilar

A síndrome de extravasamento capilar é mais provável quando dinutuximab é administrado concomitantemente com IL-2. Recomenda-se que se administre metolazona oral ou furosemida intravenosa a cada 6-12 horas, conforme necessário. Deverão utilizar-se suplementos de oxigénio, suporte respiratório e terapêutica de substituição de albumina conforme necessário, de acordo com a resposta clínica.

Os sintomas e sinais característicos incluem hipotensão, edema generalizado, ascite, dispneia, edema pulmonar e insuficiência renal aguda associada a hipoalbuminemia hemoconcentração.

Dor

A dor grave (Grau 3 ou 4) ocorre mais frequentemente durante o primeiro ciclo de 4 dias de dinutuximab, reduzindo-se frequentemente com os ciclos subsequentes.

Nas dores graves, a velocidade da perfusão de Unituxin deve ser diminuída para 0,875 mg/m²/hora. Unituxin deve ser descontinuado caso a dor não esteja adequadamente controlada apesar da redução da velocidade da profusão e instituição das medidas de suporte máximas.

O paracetamol deve ser administrado por via oral 20 minutos antes de iniciar cada perfusão de dinutuximab, e repetido a cada 4-6 horas conforme necessário. É recomendada a dosagem de forma regular a cada 4-6 horas quando se administra concomitantemente IL-2. Caso seja necessário para dor persistente, deve ser administrado ibuprofeno por via oral a cada 6 horas, entre as doses de paracetamol. O ibuprofeno não deve ser administrado caso existam evidências de trombocitopenia, hemorragia, ou disfunção renal.

Recomenda-se que se administre um opioide, tal como sulfato de morfina, por perfusão intravenosa antes de cada perfusão de dinutuximab, e continuada como uma perfusão intravenosa durante e até 2 horas depois da conclusão do tratamento. Recomenda-se que sejam administradas doses adicionais de um opioide por bolus intravenoso conforme seja necessário para o tratamento da dor, até um máximo de uma vez a cada 2 horas durante a perfusão de dinutuximab. Caso a morfina não seja bem tolerada, poderão ser utilizados fentanilo ou hidromorfona.

A lidocaína poderá ser administrada como uma perfusão intravenosa (2 mg/kg em 50 ml de cloreto de sódio a 0,9%) Ao longo de 30 minutos antes do início de cada profusão de dinutuximab e continuada através de perfusão intravenosa a 1 mg/kg/h por um período de até 2 horas após a conclusão do tratamento. A perfusão de lidocaína deverá ser descontinuada caso o doente desenvolva tonturas, dormência perioral, ou acufenos.

A gabapentina pode ser administrada no momento de iniciar a pré-medicação com morfina, a uma dose 10 mg/kg/dia por via oral. A dose pode ser de seguida aumentada (até um máximo de 60 mg/kg/dia ou 3.600 mg/dia) conforme necessário para controlo da dor.

Hipotensão

Deve ser administrada solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (a uma dose de 10 ml/kg) por via endovenosa ao longo de uma hora, imediatamente antes da perfusão de dinutuximab. Caso ocorra hipotensão esta poderá ser repetida, ou poderá ser administrada albumina ou concentrado de hemácias conforme clinicamente indicado. Recomenda-se ainda a administração de terapêutica com vasopressores, caso esta seja necessária para restabelecer uma pressão de perfusão adequada.

Afeções neurológicas do olho

Poderão ocorrer afeções oculares, especialmente em ciclos repetidos. Estas alterações geralmente desaparecem com o tempo. Os doentes deverão ser sujeitos a exame oftalmológico antes de iniciar a terapêutica, e serem monitorizados para alterações na visão.

Disfunção hepática

Recomenda-se a monitorização regular da função hepática durante a imunoterapia com dinutuximab.

Infeções sistémicas

Os doentes têm tipicamente um cateter venoso central in situ e é provável que estejam imunocomprometidos durante a terapêutica como resultado de ASCT anterior, e desta forma, sujeitos ao risco de desenvolvimento de infeção sistémica. Os doentes não devem ter qualquer evidência de infeção sistémica, e qualquer infeção identificada deverá estar sob controlo antes de iniciar a terapêutica.

Anomalias nas provas laboratoriais

Foram notificadas anomalias eletrolíticas em doentes que receberam o Unituxin. Os eletrólitos devem ser monitorizados diariamente durante terapêutica com Unituxin.

Síndrome hemolítico urémico atípico

Foi notificado síndrome hemolítico urémico na ausência de infeção documentada e resultante em insuficiência renal, anomalias eletrolíticas, anemia e hipertensão. Devem ser administradas medidas de suporte, incluindo o controlo do estado da hidratação, anomalias eletrolíticas, hipertensão e anemia.

Ingestão de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Isto significa que é essencialmente “livre de sódio”.