

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA 1

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Unituxin 3,5 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentrátu obsahuje 3,5 mg dinutuximabu.

Každá liekovka obsahuje 17,5 mg dinutuximabu v 5 ml.

Dinutuximab je chimérická humánna/myšia monoklonálna protilátka vytvorená v bunkovej línii myšieho myelómu (Sp2/0) technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každých 5 ml liekovky obsahuje 17,2 mg sodíka. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Unituxin je indikovaný pre liečbu vysoko rizikového neuroblastómu u pacientov vo veku 12 mesiacov až 17 rokov, ktorí predtým dostali úvodnú chemoterapiu a dosiahli aspoň čiastočnú odpoveď, po ktorej nasledovala myeloablatívna liečba a transplantácia autológnych kmeňových buniek (Autologous Stem Cell Transplantation – ASCT). Podáva sa v kombinácii s faktorom stimulujúcim rast kolónií granulocytov a makrofágov (GM-CSF), interleukínom-2 (IL-2) a izotretinoínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie Unituxínu je obmedzené len na nemocničné zariadenia a musí sa podávať pod dohľadom lekára skúseného v onkologických terapiách. Smie ho podávať len profesionálny zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť ťažké alergické reakcie vrátane anafylaxie, a to v prostredí, kde sú okamžite dostupné všetky resuscitačné podporné zariadenia.

Dávkovanie

Unituxin sa musí podať intravenóznou infúziou v priebehu piatich cyklov pri dennej dávke 17,5 mg/m². Podáva sa v dňoch 4–7 počas cyklov 1, 3 a 5 (každý cyklus trvá približne 24 dní) a v dňoch 8–11 počas cyklov 2 a 4 (každý cyklus trvá približne 28 dní).

Liečebný režim pozostáva z dinutuximabu, GM-CSF, IL-2 a izotretinoínu podávaných počas šiestich

súvislých cyklov. Úplný dávkovací režim je načrtnutý v Tabuľke 1 a Tabuľke 2.

Tabuľka 1: Cykly 1, 3 a 5 – dávkovacia schéma pre Unituxin, GM-CSF a izotretinoín

Deň	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								
Izotretinoín ³											X	X	X	X	X

¹. Faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov a makrofágov (GM-CSF): 250 µg/m²/deň, podaných buď subkutánnou injekciou (dôrazne odporúčané) alebo intravenóznou infúziou v trvaní 2 hodín.

². Dinutuximab: 17,5 mg/m²/deň, podaných intravenóznou infúziou v trvaní 10–20 hodín.

³. Izotretinoín: u telesnej hmotnosti > 12 kg: 80 mg/m² podaných perorálne dva razy denne v celkovej dávke 160 mg/m²/deň; u telesnej hmotnosti ≤ 12 kg: 2,67 mg/kg podaných perorálne dva razy denne v celkovej dennej dávke 5,33 mg/kg/deň (dávku zaokrúhlite nahor čo najbližšie k 10 mg).

Tabuľka 2: Cykly 2 a 4 – rozpis dávkovania pre Unituxin a IL-2; cykly 2, 4 a 6 – rozpis dávkovania pre izotretinoín

Deň	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab ²								X	X	X	X		
Izotretinoín ³													X

¹. Interleukín-2 (IL-2): 3 MIU/m²/deň podané kontinuálnou intravenóznou infúziou v trvaní 96 hodín v dňoch 1–4 a 4,5 MIU/m²/deň v dňoch 8–11.

². Dinutuximab: 17,5 mg/m²/deň, podaných intravenóznou infúziou v trvaní 10–20 hodín.

³. Izotretinoín: u telesnej hmotnosti > 12 kg: 80 mg/m² podaných perorálne dva razy denne v celkovej dávke 160 mg/m²/deň; u telesnej hmotnosti ≤ 12 kg: 2,67 mg/kg podaných perorálne dva razy denne v celkovej dennej dávke 5,33 mg/kg/deň (dávku zaokrúhlite nahor čo najbližšie k 10 mg).

Pred začiatkom každého liečebného cyklu nahliadnite do Tabuľky 3 do zoznamu kritérií, ktoré sa musia vyhodnotiť.

Tabuľka 3: Klinické kritériá, ktoré sa musia vyhodnotiť pred začiatkom každého liečebného cyklu s liekom Unituxin.

Toxicita centrálného nervového systému (CNS)
• Odložte začiatok cyklu, až kým toxicita CNS klesne na stupeň 1 alebo celkom vymizne a/alebo záchvat dysfunkcie je dobre kontrolovaný.
Dysfunkcia pečene
• Odložte začiatok prvého cyklu, kým alanínaminotransferáza (ALT) klesne pod 5-násobok ULN (Upper Limit of Normal – horná hranica normálu). Odložte začiatok cyklov 2–6, kým ALT klesne pod 10-násobok ULN.
Trombocytopénia
• Odložte začiatok cyklu, kým počet trombocytov je minimálne 20 000/µl.
• Ak má pacient metastázy v CNS, odložte začiatok cyklu a podajte transfúziu trombocytov, aby ste udržali ich minimálny počet na 50 000/µl.
Dysfunkcia dýchacích ciest
• Odložte začiatok cyklu, kým dyspnoe v pokoji vymizne a/alebo saturácia periférnej krvi kyslíkom je najmenej 94 % izbového vzduchu.
Dysfunkcia obličiek
• Odložte začiatok cyklu kým klírens kreatinínu alebo rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je najmenej 70 ml/min/1,73 m ² .
Systémová infekcia alebo sepsa
• Odložte začiatok cyklu dovtedy, kým systémová infekcia alebo sepsa ustúpi.
Leukopénia
• Odložte začiatok prvého cyklu, kým absolútny počet fagocytov (APC) je najmenej 1 000/µl.

Okrem hore uvedených kritérií sa musia uplatniť závery klinického vyhodnotenia pacientových kardiovaskulárnych funkcií.

Modifikácie dávkovania

Tabuľka 4 poskytuje smernicu, ako modifikovať dávkovanie u dinutuximabu, GM-CSF a IL-2. Ak pacienti spĺňajú kritériá pre prerušenie týchto medikácií, liečba môže pokračovať izotretinoínom, ak je klinicky indikovaná.

Tabuľka 4: Smernica modifikácie dávkovania pre zvládnutie naliehavej liečby nežiaducich reakcií počas podávania dinutuximabu v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom.

Alergické reakcie	
<i>Stupeň 1 alebo 2</i>	
Nástup príznakov	• Znížte rýchlosť infúzie na 0,875 mg/m²/h. • Nasad'te podporné opatrenia (pozri časť 4.4).
Po ústupe príznakov	• Pokračujte v infúzii pôvodnou rýchlosťou. Ak ju pacient netoleruje, znížte rýchlosť na 0,875 mg/m²/h.
<i>Stupeň 3 alebo 4</i>	
Nástup príznakov	• Okamžite prerušte dinutuximab a intravenózne GM-CSF alebo IL-2. • Nasad'te podporné opatrenia (pozri časť 4.4).
Po ústupe príznakov	• Ak prejavy a symptómy vďaka hore uvedeným opatreniam rýchlo ustúpia, možno pokračovať v infúziách dinutuximabu pri rýchlosti 0,875 mg/m²/h. • Nepokračujte v podávaní GM-CSF alebo IL-2 až do nasledujúceho dňa. • U cyklov GM-CSF podajte v nasledujúci deň na začiatok polovičnú dávku GM-CSF a ak ju pacient toleruje, môžete podať celú dávku GM-CSF po ukončení dávkovania dinutuximabu v tomto cykle. • U cyklov IL-2 podajte v nasledujúci deň na začiatok polovičnú dávku IL-2 a pokračujte po zvyšok cyklu. • Ak sa po pridaní GM-CSF alebo IL-2 príznaky vrátia, prerušte podávanie GM-CSF alebo IL-2 a dinutuximabu. • Ak príznaky v nasledujúci deň ustúpia, pokračujte v podávaní dinutuximabu v tolerovanej dávke bez GM-CSF alebo IL-2.
Recidíva	• Na daný deň prerušte podávanie dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2. • Ak príznaky v daný deň ustúpia, môžete v nasledujúci deň pokračovať s premedikáciou v nastavení pre intenzívnu starostlivosť.
Následné cykly	• Udržujte tolerovanú rýchlosť infúzie dinutuximabu vo všetkých nasledujúcich cykloch s GM-CSF alebo IL-2.
Anafylaxia	
<i>Stupeň 3 alebo 4</i>	
	• Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Syndróm kapilárneho presakovania	
<i>Stupeň 3 (ťažký)</i>	
Nástup príznakov	• Prerušte dinutuximab a intravenózne GM-CSF alebo IL-2. • Nasad'te podporné opatrenia (pozri časť 4.4).
Po ústupe príznakov	• Pokračujte v infúzii dinutuximabu s rýchlosťou 0,875 mg/m²/h. • Nasledujúci deň pokračujte s polovičnou dávkou GM-CSF alebo IL-2 až po poslednú dávku dinutuximabu v danom cykle.

Následné cykly	- Ak pacient toleroval 50 % dávku GM-CSF alebo IL-2, začnite s touto dávkou a s rýchlosťou podávania dinutuximabu 0,875 mg/m²/h. Ak pacient túto dávku toleroval, v nasledujúci deň zvýšte GM-CSF alebo IL-2 na plnú dávku. - Ak pacient netoleruje GM-CSF pri 50 % dávky, podávajte počas ostávajúcich cyklov GM-CSF len samotný dinutuximab. - Ak pacient netoleruje IL-2 pri 50 % dávky, nahraďte IL-2 v ostávajúcich IL-2 cykloch s GM-CSF.
Stupeň 4 (ohrozujúci život)	
Nástup príznakov	- V danom cykle vysaďte podávanie dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2. - Nasaďte podporné opatrenia (pozri časť 4.4).
Následné cykly	- Ak sa počas IL-2 cyklu objaví syndróm kapilárneho presakovania, nahraďte GM-CSF po zvyšok IL-2 cyklov. - Ak sa syndróm kapilárneho presakovania objaví počas GM-CSF cyklu, v ostávajúcich cykloch GM-CSF podávajte len dinutuximab.
Hyponatriéna	
<i>Stupeň 4 (ohrozujúci život) - < 120 mmol/l napriek primeranému manažmentu tekutín</i>	
	Natrvalo vysaďte dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2.
Hypotenzia	
<i>Symptomatický a/alebo systolický TK nižší ako 70 mmHg alebo pokles o viac ako 15 % pod východziu hodnotu</i>	
Nástup príznakov	- Prerušte dinutuximab a intravenózne GM-CSF alebo IL-2. - Nasaďte podporné opatrenia (pozri časť 4.4).
Po ústupe príznakov	- Pokračujte v infúzii dinutuximabu s rýchlosťou 0,875 mg/m²/h. - Ak krvný tlak (TK) ostane stabilný po dobu najmenej 2 hodín, pokračujte v podávaní GM-CSF alebo IL-2. - Ak TK ostane stabilný po dobu minimálne 2 hodín po obnovení podávania GM-CSF alebo IL-2, zvýšte infúziu dinutuximabu na 1,75 mg/m²/h.
Recidíva	- Prerušte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2. - Ako náhle sa TK stabilizuje, pokračujte v podávaní dinutuximabu pri 0,875 mg/m²/h.
Po ústupe príznakov	- Nasledujúci deň pokračujte v podávaní 50 % dávky GM-CSF alebo IL-2, ak TK ostáva stabilný. - Začnite podávať GM-CSF alebo IL-2 ako 50 % dávku, ak tieto lieky podávate spolu s dinutuximabom. Ak pacient tento dávkovací režim toleruje, zvýšte dávkovanie po zvyšok cyklu na plnú dávku. - Ak pacient netoleruje GM-CSF ani pri 50 % dávky, po celý zvyšok cyklu podávajte samotný dinutuximab. - Ak pacient netoleruje IL-2 pri 50 % dávky, po celý zvyšok cyklu podávajte samotný dinutuximab.
Následné cykly	- Odštartujte podávanie GM-CSF alebo IL-2 s 50 % dávkou a ak ju pacient toleruje, v nasledujúci deň ju zvýšte na plnú dávku. - Ak pacient netoleruje GM-CSF pri 50 % dávky, podávajte počas ostávajúcich cyklov GM-CSF len samotný dinutuximab. - Ak pacient netoleruje IL-2 pri 50 % dávky, nahraďte IL-2 v ostávajúcich IL-2 cykloch s GM-CSF.
Neurologické poruchy oka	
<i>Rozšírená zrenica s pomalou reakciou na svetlo</i>	
Nástup príznakov	Prerušte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Po ústupe príznakov	Podávajte dinutuximab pri 0,875 mg/m²/h a pokračujte v podávaní

	GM-CSF alebo IL-2.
Recidíva	• V ostávajúcich cykloch vysaďte dinutuximab, GM-CSF a IL-2.
Nasledujúce cykly	• Ak abnormality ostanú stabilné alebo sa pred nasledujúcim cyklom zlepšia, podajte dinutuximab pri 0,875 mg/m²/h a plnú dávku GM-CSF alebo IL-2. • Ak to pacient toleruje bez príznakov zhoršenia, podávajte v nasledujúcich cykloch dinutuximab pri 1,75 mg/m²/h. • Ak sa symptómy vrátia, vysaďte v ostávajúcich cykloch dinutuximab, GM-CSF a IL-2.
Sérová choroba	
<i>Stupeň 4 (ohrozujúca život)</i>	
	• Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Systémová infekcia alebo sepsa	
<i>Stupeň 3 alebo 4</i>	
Nástup príznakov	• Vo zvyšku cyklu vysaďte podávanie dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2.
Po ústupe príznakov	• Pokračujte s následne plánovaným dinutuximabom a cyklami GM-CSF alebo IL-2.
Bolesť	
<i>Stupeň 4</i>	
	• Prerušzte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Periférna neuropatia	
<i>Stupeň 2 periférna motorická neuropatia</i>	
	• Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
<i>Stupeň 3 (senzorické zmeny po dobu viac ako 2 týždňov, objektívna motorická slabosť) alebo stupeň 4.</i>	
	• Prerušzte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Atypický hemolyticko-uremický syndróm	
	• Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Unituxinu u detí vo veku < 12 mesiacov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Unituxin sa nesmie podať ako intravenózna injekcia alebo bolus.

Musí sa podávať intravenóznou infúziou trvajúcou viac ako 10 hodín. Infúzia sa začína s dávkovacou rýchlosťou 0,875 mg/m²/h a pokračuje v tejto rýchlosti po dobu 30 minút a ak pacient toto podávanie toleruje, rýchlosť sa potom zvýši na 1,75 mg/m²/h a v tejto rýchlosti pokračuje celý zvyšok infúzie. Trvanie infúzie sa môže predĺžiť až do 20 hodín, aby to pomohlo minimalizovať reakcie počas infúzie (pozri časti 4.4 a 4.8), ktoré nereagujú primerane na iné podporné opatrenia. Infúzia sa musí po 20 hodinách skončiť, a to aj vtedy, ak sa v tomto časovom rámci nepodarilo podať celú dávku.

Pred začiatkom každej infúzie sa musí vždy zvážiť premedikácia (pozri časť 4.4).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť (stupeň 4) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alergické reakcie

Premedikácia antihistaminikom (napr. hydroxyzínom alebo difenhydramínom) sa musí podať intravenóznou injekciou približne 20 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu. Odporúča sa zopakovať podanie antihistaminového lieku podľa potreby každé 4–6 hodín počas infúzie Unituxinu. Po ukončení infúzie Unitoxinu je treba pacientov sledovať po dobu 4 hodín, či sa u nich nedostavia znaky a príznaky infúzných reakcií.

Epinefrín (adrenalin) a hydrokortizón pre intravenózne podanie by mali byť pri lôžku okamžite dostupné počas podávania dinutuximabu, aby sa dali zvládnuť život ohrozujúce alergické reakcie. Odporúča sa, aby liečba takýchto reakcií zahŕňala podanie hydrokortizónu ako intravenózneho bolusu a epinefrínu ako intravenózneho bolusu raz za každých 3–5 minút podľa potreby v súlade s klinickou odpoveďou.

Podľa závažnosti alergických reakcií sa musí znížiť rýchlosť infúzie alebo prerušiť liečba (pozri časti 4.2 a 4.8).

Syndróm kapilárneho presakovania

Syndróm kapilárneho presakovania je viac pravdepodobný, keď sa dinutuximab podáva spoločne s IL-2. Odporúča sa podávať perorálne metolazón alebo intravenóznym furosemid každých 6–12 hodín podľa potreby. Doplnkový kyslík, respiračná podpora a liečebná náhrada albumínu by sa mali použiť podľa potreby v súlade s klinickou odpoveďou.

Charakteristické symptómy a znaky zahŕňajú hypotenziu, generalizovaný edém, ascites, ťažkosti s dýchaním (dyspnoea), pľúcny edém a akútne zlyhanie obličiek spojené s hypoalbuminémiou a hemokoncentráciou.

Bolesť

Môže sa dostať silná bolesť (3. alebo 4. stupňa), ktorá sa najčastejšie vyskytuje počas prvého 4-dňového cyklu dinutuximabu a obvykle odznie počas následných cyklov.

Pri silnej bolesti je treba znížiť rýchlosť infúzie Unituxinu na 0,875 mg/m²/h. Unituxin sa musí vysadiť, ak bolesť nie je primerane kontrolovaná napriek zníženiu infúznej rýchlosti a zavedeniu maximálnych podporných opatrení (pozri časti 4.2 a 4.8).

20 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu je potrebné perorálne podať paracetamol a podľa potreby to zopakovať každé 4–6 hodín. Pri súčasnom podávaní IL-2 sa odporúča pravidelné dávkovanie paracetamolu každé 4–6 hodín. Ak si to vyžaduje pretrvávajúca bolesť, musí sa medzi dávkami paracetamolu každých 6 hodín perorálne podať ibuprofén. Ibuprofén sa nesmie podať, ak sú prítomné známky trombocytopenie, krvácania alebo dysfunkcie obličiek.

Pred každou infúziou dinutuximabu sa odporúča podať vo forme intravenózneho bolusu nejaký opiát, ako sulfát morfinu, a pokračovať s jeho intravenóznou infúziou počas infúzie dinutuximabu a ďalšie 2 hodiny po skončení liečby. V prípade, že vyvstane potreba ošetriť bolesť počas infúzie dinutuximabu, odporúča sa podanie ďalších intravenózných bolusových dávok opiátu maximálne raz za každé 2 hodiny. Ak sa morfin zle znáša, možno použiť fentanyl alebo hydromorfón.

Lidokaín sa tiež môže podávať ako intravenózna infúzia (2 mg/kg v 50 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného), ktorá začne 30 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu a pokračuje ako intravenózna infúzia pri rýchlosti 1 mg/kg/h až do 2. hodiny po skončení liečby. Infúzia lidokaínu sa musí prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie závrat, periorálne trpnutie alebo tinnitus.

Na začiatku premedikácie morfinom možno podať gabapentín v perorálnej dávke 10 mg/kg/deň. Dávka sa môže následne zvýšiť (až do maxima 60 mg/kg/deň alebo 3 600 mg/deň) podľa potreby pre

zvládnutie bolesti.

Hypotenzia

Počas jednej hodiny pred intravenóznou infúziou dinutuximabu treba intravenózne podať chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) vo forme injekčného roztoku (10 ml/kg). Ak sa dostaví hypotenzia, možno podanie 0,9 % chloridu sodného zopakovať alebo intravenózne podať albumín alebo erytrocytový koncentrát podľa klinickej indikácie. Ak je potrebné obnoviť primeraný perfúzny tlak, odporúča sa tiež aplikovať liečbu vazopresívami.

Neurologické poruchy oka

Môžu sa vyskytnúť ochorenia očí, najmä pri opakovaných liečebných cykloch (pozri časť 4.8). Tieto zmeny obvykle ustúpia v priebehu času. Pacient by mal byť pred začiatkom liečby podrobený oftalmologickému vyšetreniu a monitorovaný kvôli zmenám zraku.

Dysfunkcia pečene

Počas imunoterapie dinutuximabom sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Systémové infekcie

Pacienti obvykle majú centrálny venózný katéter in situ a v dôsledku predchádzajúcej ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation – autológna transplantácia kmeňových buniek) majú v priebehu liečby pravdepodobne oslabenú imunitu, čím sú vystavení riziku, že sa u nich vyvinie systémová infekcia. Pacienti by nemali javiť známky systémovej infekcie a akákoľvek zistená infekcia by sa mala dostať pod kontrolu ešte pred začiatkom terapie.

Abnormality laboratórnych skúšok

Elektrolytické abnormality boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali Unituxin (pozri časť 4.8). Počas liečby Unituxinom sa musia denne sledovať elektrolyty.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

Bol hlásený hemolyticko-uremický syndróm za neprítomnosti preukázanej infekcie, ktorý vyústil do insuficiencie obličiek, elektrolytických abnormalít, anémie a hypertenzie. V takom prípade je nutné zaviesť podporné opatrenia vrátane kontroly stavu hydratácie, elektrolytických abnormalít, hypertenzie a anémie.

Príjem sodíka

Jedna dávka tohto lieku obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg). To znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Riziko interakcií so súčasne užívanými liekmi sa nemôže vylúčiť.

Kortikosteroidy

Neodporúča sa užívať systémové kortikosteroidné lieky kvôli ich možnej interferencii s aktiváciou imunity, ktorá je potrebná pre liečebný účinok dinutuximabu.

Intravenózný imunoglobulín

Intravenózný imunoglobulín sa neodporúča užívať po ASCT. Ak je podanie imunoglobulínu nutné, jeho použitie sa musí obmedziť na prvých 100 dní po ASCT, nakoľko imunoglobulín môže interferovať s celulórnou cytotoxicitou závislou od dinutuximabu. Imunoglobulín sa nesmie podávať počas dvoch týždňov pred a jeden týždeň po završení každého cyklu Unituxinu.

Farmakokinetické interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Farmakodynamické interakcie

Ťažké alergické reakcie sú viac pravdepodobné, keď sa dinutuximab podáva spoločne s IL-2. Preto je v prípade kombinácie oboch liekov nutná opatrnosť (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití dinutuximabu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa dinutuximab neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Odporúča sa, aby ženy vo fertilnom veku používali antikoncepciu po dobu 6 mesiacov po ukončení liečby Unituxinom.

Dojčenie

Je známe, že humánny IgG sa vylučuje do humánneho mlieka. O vylučovaní dinutuximabu do humánneho mlieka nie sú dostatočné informácie. Preto sa musí dojčenie počas liečby Unituxinom prerušiť. Odporúčaný interval medzi ukončením liečby a dojčením je 6 mesiacov.

Fertilita

Účinky dinutuximabu na plodnosť u ľudí nie sú známe. Štúdie fertility na zvieratách sa neuskutočnili; avšak u samčích a samičích potkanov neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Unituxin má závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie zaznamenané v štyroch klinických štúdiách (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A a DIV-NB-201) dinutuximabu u pacientov (N=984) s vysoko rizikovým neuroblastómom sú zhrnuté v Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie sú definované ako také nepriaznivé príhody, ktoré sa vyskytli s vyššou frekvenciou u dinutuximabu, GM-CSF, IL-2 a u skupiny liečenej izotretinoínom v porovnaní s kontrolnou skupinou liečenou izotretinoínom počas randomizácie ANBL0032 a ktoré majú pravdepodobne príčinný vzťah k liečbe dinutuximabom. Pôvodne hlásené výrazy boli zakódované do preferovaných výrazov (s použitím Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

Tabuľka 5 sumarizuje nežiaduce reakcie liekov hlásené, keď dinutuximab bol podávaný v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom. Keďže tento liek sa používa v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom, je ťažké zistiť kauzálny vzťah každej nežiaducej reakcie ku konkrétnemu lieku.

Najčastejšie sa vyskytovali (častejšie ako u 30 % pacientov) tieto nežiaduce reakcie zaznamenané počas štúdií neuroblastómu: hypotenzia (67 %), bolesť (66 %), hypersenzitivita (56 %), pyrexia (53 %), urtikária (49 %), syndróm kapilárneho presakovania (45 %), anémia (45 %), hypokaliémia (41 %), zníženie počtu krvných doštičiek (40 %), hyponatriémia (37 %), zvýšenie alanínaminotransferázy (35 %), zníženie počtu leukocytov (34 %) a zníženie počtu neutrofilov (31%). Ďalšie nežiaduce reakcie charakteristické pre alergickú odpoveď boli tiež hlásené – vrátane anafylaktickej reakcie (18 %) a bronchospazmu (4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie zaznamenané u subjektov, ktorí dostávali dinutuximab v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom sú zhrnuté v Tabuľka 5. Tieto nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých frekvenčných skupín sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli počas štúdií u pacientov s vysoko rizikovým neuroblastómom, ktorí dostávali dinutuximab v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom.

Trieda sústavy orgánov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Infekcie súvisiace s aparátúrou, zvýšená náchylnosť k infekciám, bakteriémia, enterokolitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Febrilná neutropénia	Atypický hemolyticko-uremický syndróm
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia, precitlivenosť	Syndróm uvoľnenia cytokínov	Sérová choroba
Poruchy endokrinného systému			Hypertyreodizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia, hyponatriémia, hypokalciémia, hypofosfatémia, hypoalbuminémia, hyperglykémia, znížená chuť do jedla	Hypomagneziémia, acidóza, hypoglykémia	
Poruchy nervového systému		Neuralgia, periférna neuropatia, bolesť hlavy	Následne reverzibilný encefalopatický syndróm
Poruchy oka		Zastreté videnie, fotofóbia, mydriáza	Rôzna veľkosť zreníc
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia (sínusová, predsieňová, komorová)		Predsieňová fibrilácia, komorová arytmia
Poruchy ciev	Syndróm kapilárneho presakovania, hypotenzia, hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Hypoxia, kašeľ, dyspnoe	Bronchospazmus, pľúcny edém	Stridor, laryngálny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea, vracanie, nauzea	Zápcha, krvácanie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária, pruritus	Makulo-papulózny exantém	
Poruchy obličiek a močových ciest		Retencia moču, proteinúria, hematúria	Zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, bolesť ¹ , edém tváre	Periférny edém, zimnica, únava, podráždenosť, reakcia v mieste podania	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížený počet krvných doštičiek, znížený počet lymfocytov, znížený	zvýšená gammaglutamyltransferáza, zvýšený kreatinín v	Kultivácia krvi pozitívna

Trieda sústavy orgánov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
	počet leukocytov, znížený počet neutrofilov, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alanínaminotransferáza	krvi, zvýšená hmotnosť	

¹Zahŕňa preferované výrazy bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, artralgia, bolesť chrbta, bolesť močového mechúra, bolesť kostí, bolesť hrudníka, bolesť tváre, bolesť dásien, muskuloskeletálna bolesť hrudníka, myalgia, bolesť šije, neuralgia, orofaryngeálna bolesť, bolesť, bolesť v končatine a proktalgia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V časti 4.2. si môžete prečítať odporúčania o znížení dávky alebo o ukončení užívania tohto lieku. V časti 4.4. sú uvedené opatrenia, ktoré je treba podniknúť v prípade špecifických nežiaducich reakcií.

Alergické reakcie

Závažné reakcie na infúziu, ktoré si vyžadujú zásah vrátane podpory krvného tlaku, bronchodilatačnú terapiu, kortikosteroidy, zníženie infúznej rýchlosti, prerušenie infúzie alebo trvale vysadenie Unituxinu vrátane edému tváre a horných dýchacích ciest, dyspnoe, bronchospazmu, stridoru, urtikárie a hypotenzie. Infúzne reakcie sa vo všeobecnosti vyskytujú počas infúzie alebo 24 hodín po dokončení infúzie Unituxinu. Závažné anafylaktické/alergické reakcie boli hlásené u 14 % pacientov. V dôsledku prekryvania znakov a prejavov bolo v niektorých prípadoch nemožné rozlíšiť medzi infúznymi reakciami a hypersenzitívnymi/alergickými reakciami.

Syndróm kapilárneho presakovania

Syndróm kapilárneho presakovania bola veľmi častá nežiaduca reakcia (45 % pacientov), ktorá sa vyskytovala častejšie pri súčasnom podávaní Unituxinu s IL-2; u 14 % pacientov išlo o závažnú reakciu (> stupeň 3).

Bolesť

Počas infúzie Unituxinu sa obvykle vyskytovala bolesť, ktorá bola najčastejšie hlásená ako bolesť brucha, generalizovaná bolesť, bolesť končatín, bolesť chrbta, neuralgia, muskuloskeletálna bolesť hrudníka a artralgia; 41 % pacientov trpelo silnými bolesťami. Pred každou dávkou Unituxinu je potrebné podať analgetiká vrátane intravenózných opiátov a pokračovať až do dvoch hodín po skončení infúzie Unituxinu.

Periférna senzorická neuropatia bola hlásená u 3 % pacientov a periférna motorická neuropatia u 2 % pacientov; závažná periférna neuropatia sa dostavila u menej ako 1 % pacientov.

Abnormality v laboratórnych testoch

Elektrolytické abnormality vrátane hyponatriémie a hypokaliémie sa vyskytujú najmenej u 25 % pacientov, ktorí dostali Unituxin.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. V rámci klinických skúšaní boli podávané dávky dinutuximabu až do 120 mg/m² (60 mg/m²/deň) s profilom nežiaducich reakcií podobným profilu

popísanému v časti 4.8. V prípade predávkovania je treba pacientov starostlivo monitorovať pokiaľ ide o prejavy alebo symptómy nežiaducich reakcií a zaviesť primeranú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky; kód ATC: L01XC16

Mechanizmus účinku

Dinutuximab je chimérna monoklonálna protilátka zložená z variabilných častí ťažkého a ľahkého reťazca myši a konštantných častí ľudského ťažkého reťazca IgG1 a ľahkého reťazca kappa. Dinutuximab reaguje špecificky s gangliosidom GD2, ktorý je vysoko exprimovaný na povrchu buniek neuroblastómu a minimálne exprimovaný na povrchu normálnych humánnych neurónov, periférnych vlákien bolesti a kožných melanocytov.

Farmakodynamické účinky

Dokázalo sa, že dinutuximab sa viaže na bunkové línie neuroblastómov, známych ako exprimovanie GD2 in vitro. Navyše, preukázalo sa, že vyvoláva jednak bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu závislú od protilátok (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity – ADCC) a komplementárne závislú cytotoxicitu in vitro. Špecificky, za prítomnosti humánnych efektorových buniek zahŕňajúcich mononukleárne bunky periférnej krvi (Peripheral Blood Mononuclear Cells – PBMC) a granulocytov od normálnych ľudských darcov sa zistilo, že dinutuximab sprostredkúva lýzu rôznych neuroblastómových bunkových línií spôsobom závislým od dávky. Ukázalo sa, že granulocyty sú účinnejšie ako PBMC pri sprostredkovaní cytotoxicity neuroblastómových buniek závislej od dinutuximabu, ktorá zvýšila lýzu buniek pozorovanú po pridaní GM-CSF. Navyše, štúdie in vivo preukázali, že dinutuximab buď sám alebo v kombinácii s IL-2 dokáže čiastočne inhibovať rast nádoru u myši. Augmentácia ADCC za prítomnosti GM-CSF a IL-2 poskytla odôvodnenie kombinácie týchto cytokínov s dinutuximabom v klinických štúdiách.

Predklinické štúdie demonštrovali, že dinutuximabom navodená neurotoxická je pravdepodobne spôsobená vyvolaním mechanickej alodýnie, ktorá môže byť sprostredkovaná reaktivitou dinutuximabu s antigénom GD2 umiestneným na povrchu periférnych nervových vlákien a/alebo myelínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

ANBL0032 bola randomizovaná, kontrolovaná štúdia, ktorá vyhodnocovala účinky dinutuximabu podávaného v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom v porovnaní so samotným izotretinoínom u subjektov s vysoko rizikovým neuroblastómom. Vysoko rizikový neuroblastóm bol založený na pacientovom veku (pacienti mali viac ako 12 mesiacov) a fáze nádoru pri diagnóze a /alebo za prítomnosti biologických rizikových faktorov, ako amplifikácia MYCN.

Pacienti mali 11 mesiacov až 15 rokov a predtým dosiahli aspoň čiastočnú odpoveď na úvodnú chemoterapiu, po ktorej nasledovala ASCT a rádioterapia. Po ASCT 226 subjektov bolo náhodne pridelených v pomere 1:1 buď do ramena štandardnej terapie (šesť cyklov izotretinoínu) alebo do ramena imunoterapie s dinutuximabom (päť cyklov dinutuximabu v striedavej kombinácii s GM-CSF a IL-2; kombinovaného so súbežne podávaným izotretinoínom v šiestich cykloch). Dinutuximab bol podávaný v dávke zodpovedajúcej 17,5 mg/m²/deň štyri po sebe nasledujúce dni (dni 4–7) cyklov 1–5. GM-CSF bol podávaný v dávke 250 µg/m²/deň počas cyklov 1, 3 a 5 a dávkaný denne po dobu 14 dní. IL-2 bol podávaný súbežne s dinutuximabom ako kontinuálna intravenózna infúzia štyri dni počas 1. týždňa cyklu 2 a 4 v dávke 3,0 MIU/m²/deň a počas 2. týždňa cyklu 2 a 4 v dávke

4,5 MIU/m²/deň. Počas posledných dvoch týždňov každého zo šiestich cyklov subjekty v oboch ramenách – v kontrolnom ramene a v ramene imunoterapie dinutuximabom – perorálne užívali tiež izotretinoín v dávke 160 mg/m²/deň (podávaný po 80 mg/m² dva razy denne).

Určujúcou výslednou mierou účinnosti bolo skúšajúcim vyhodnotené prežitie bez príhod (Event-Free Survival – EFS) definované ako doba od randomizácie po prvý výskyt relapsu, progredujúcej choroby, sekundárnej malignity alebo až po smrť. Primárna analýza liečebného zámeru (Intent-To-Treat – ITT) zistila zlepšenie EFS spojené s imunoterapiou dinutuximabu plus izotretinoínu oproti samotnému izotretinoínu. 2-ročné odhady EFS boli 66 % medzi subjektmi, ktoré dostávali imunoterapiu dinutuximabom plus izotretinoínom v porovnaní so 48 % u subjektov, ktoré dostávali len samotný izotretinoín (log-rank test $p=0,033$), hoci tento rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť podľa vopred určeného plánu predbežných analýz. Navyše, celkové prežitie (Overall Survival – OS) bolo vyhodnotené s 3 rokmi sledovania po analýze EFS ako sekundárneho koncového bodu so signifikantným zlepšením pozorovaným medzi subjektmi ITT náhodne pridelenými na imunoterapiu dinutuximabom plus izotretinoín v porovnaní so samotným izotretinoínom. 3-ročné hodnotenie OS bolo 80 % v porovnaní so 67 % medzi subjektmi, ktoré dostávali imunoterapiu dinutuximabom plus izotretinoín a samotný izotretinoín, v uvedenom poradí (log-rank test $p = 0,0165$). Dlhodobé celkové prežitie bolo vyhodnotené s 5 rokmi sledovania po analýze EFS a pokračovalo v demonštrovaní výhody prežitia u pacientov, ktorí dostávali imunoterapiu dinutuximabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotný izotretinoín. 5-ročný odhad OS bol 74 % u imunoterapie dinutuximabom v porovnaní s 57 % u izotretinoínu samotného (log-rank test $p = 0,030$).

Analýza odpovede podskupín EFS a OS naznačila, že pacienti s minimálnou reziduálnou chorobou, hyperploídnou DNA a tých, ktorí dostali vyčistenú krvnú dreň, nemali pravdepodobne žiaden úžitok z imunoterapie dinutuximabom.

Imunogenicitá

Ako u všetkých terapeutických proteínov, aj tu je potenciál pre imunogenicitu. Údaje o 409 subjektoch, ktorí sa zúčastnili rôznych štúdií neuroblastómu a mali vzorky dostupné pre stanovenie ľudských anti-chimérnych protilátok (Human Anti-Chimeric Antibody – HACA) preukázali, že u 71 (17 %) sa vyvinuli väzobné protilátky a u 15 (4 %) sa vyvinula neutralizujúca protilátková reakcia. Plazmatické koncentrácie dinutuximabu, najmä spodné hladiny javili tendenciu byť nižšie u pacientov s HACA. Nič nenasvedčovalo korelácii medzi vývojom týchto protilátok a alergickými reakciami.

Výskyt tvorby protilátok je vysoko závislý od citlivosti a špecifčnosti testu a z týchto dôvodov porovnanie výskytu protilátok proti dinutuximabu s výskytom protilátok proti iným liekom môže byť zavádzajúce.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky odložila povinnosť predložiť výsledky štúdií s Unituxinom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s neuroblastómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Farmakokinetika dinutuximabu bola vyhodnotená v rámci klinickej štúdie Unituxinu v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom. V tejto štúdii 27 detí s vysoko rizikovým neuroblastómom (vek: 3,9 ± 1,9 rokov) dostalo až 5 cyklov Unituxinu v dávke 17,5 mg/m²/deň vo forme intravenózneho infúzie trvajúcej 10 až 20 hodín počas 4 po sebe nasledujúcich dní každých 28 dní. Priemerná (± štandardná odchýlka) pozorovanej maximálnej plazmatickej koncentrácie dinutuximabu bola po 4. infúzii 11,5 (± 2,3) mcg/ml. Pri farmakokinetickej analýze populácie bol geometrický priemerný

distribučný objem pri rovnovážnom stave stanovený na 5,2 l.

Biotransformácia

Dinutuximab je proteín, ktorého očakávaná metabolická dráha je degradácia na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny všadeprítomnými proteolytickými enzýmami. Klasické štúdie biotransformácie neboli vykonané.

Eliminácia

Geometrický priemer klírensu bol stanovený na 0,25 l/deň a zvyšoval sa s veľkosťou tela. Konečný polčas bol stanovený na 10 (+6) dní.

Farmakokinetická analýza populácie vykonaná so všetkými dostupnými klinickými údajmi naznačuje, že dispozícia dinutuximabu sa nemení vekom, rasou, pohlavím, sprievodnou medikáciou (IL-2, GM-CSF) a výskytom syndrómu kapilárneho presakovania, poruchou obličiek alebo pečene. Výskyt HACA sa však javí ako príčina zvýšenia klírensu dinutuximabu o približne 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Dinutuximab (alebo myšia monoklonálna protilátka 14.18) bol podávaný myšiam, králikom, potkanom a psom v jednodávkovom režime alebo v režime opakovaných dávok, ktoré presahovali klinicky používanú dávku. Dôležité nálezy zahŕňali s liečbou súvisiace nežiaduce reakcie pečene potkanov (charakterizované centrilobulárnou kongesciou, abnormálnou veľkosťou buniek, hepatocelulárnou nekrózou a pericentrálnou žilnou/interlobulárnou fibrózou), ktoré môžu súvisieť s poruchami cirkulácie a zmenami svedčiacimi o zvýšenej hematopoiéze (vysoký podiel retikulocytov a/alebo trombocytov, zvýšená celularita hematopoietických buniek v dreni femuru a sterna a/alebo extramedulárna hematopoéza v pečeni a slezine). Tieto zmeny boli označené ako veľmi ľahké až ľahké pokiaľ ide o závažnosť a vrátili sa do normálu alebo mali tendenciu vrátiť sa do normálu po prerušení dávkovania. Neboli pozorované žiadne známky toxicity CNS.

Farmakologická bezpečnosť

Dinutuximab bol podávaný opiciam z rodu *Cynomolgus*, čo malo za následok účinky na kardiovaskulárny systém, ktoré pozostávali z mierneho zvýšenia tlaku krvi (jedno z troch zvierat) a rýchlosti srdcového tepu (dve z troch zvierat). Neboli pozorované žiadne zmeny na parametroch EKG alebo dýchačej sústavy.

Iné

Boli vykonané predklinické štúdie zamerané na vyhodnotenie potenciálu dinutuximabu vyvolať karcinogenicitu, genotoxicitu alebo vývojovú a reprodukčnú toxicitu. U samčích a samičích potkanov nemalo podávanie dinutuximabu za následok žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány pri exponovaní, ktoré bolo najmenej 60-násobne vyššie ako pri klinických pozorovaniach.

Dodnes zistené predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Tieto štúdie podporili aktuálny dávkovací režim dinutuximabu o dávke 17,5 mg/m²/deň podávanej 4 po sebe nasledujúce dni počas piatich mesačných cyklov.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
polysorbát 20 (E 432)
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka:

18 mesiacov

Rekonštituovaný/zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku pripraveného na podanie bola preukázaná na 24 hodín za primeraných podmienok okolia (menej ako 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/nariedenia neodstráni riziko mikrobiálnej kontaminácie, produkt by sa mal okamžite použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávaného roztoku pripraveného na použitie a podmienky zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

Nezmrazujte.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra sklenená liekovka typu I s brombutylovou zátkou a hliníkovým vyklápacím viečkom, ktorá obsahuje 5 ml infúzneho koncentráту.

Každá škatuľka obsahuje jednu liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Presný objem infúzneho koncentráту Unituxin potrebný k príprave pacientovej dávky (pozri časť 4.2) sa musí injikovať do 100 ml vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu.

Požadovaný objem dinutuximabu sa musí vytiahnuť a injikovať do 100 ml vaku roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu. Roztok je treba premiešať jemným prevracaním.

Riedenie sa musí vykonať za aseptických podmienok. Z mikrobiologického hľadiska by sa produkt mal okamžite použiť. Podmienky uchovávania po nariedení, pozri časť 6.3. Nariedený infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín po príprave.

Všetky nepoužívané lieky alebo odpad majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1022/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE SARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do šiestich mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán manažmentu rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná poregistračná bezpečnostná štúdia (PASS): Pre vyhodnotenie dlhodobých bezpečnostných výsledkov dinutuximabu u pacientov s vysoko rizikovým neuroblastómom (včítane centrálného a periférneho nervového systému, s častým výskytom orgánovej disfunkcie, dlhodobými účinkami na rastový a endokrinný vývoj, stratou počutia, kardiálnou toxicitou a údajov o prežití) žiadateľ musí vykonať a predložiť výsledky bezpečnostného registra. Protokol štúdie sa musí predložiť do 3 mesiacov od rozhodnutia EK. Hlásenie o klinickej štúdii sa musí predložiť do	06/2029
PASS: Pre lepšiu charakteristiku bezpečnosti a imunogenicity Unituxinu a jeho vplyvu na expozíciu liečiva žiadateľ musí vykonať bezpečnostnú štúdiu a predložiť jej výsledky. Hlásenie o klinickej štúdii sa musí predložiť do	12/2018

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Unituxin 3,5 mg/ml infúzny koncentrát
dinutuximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml koncentrátu obsahuje 3,5 mg dinutuximabu.
Každá liekovka obsahuje 17,5 mg dinutuximabu v 5 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

histidín
polysorbát 20
chlorid sodný
voda pre injekcie

Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka
17,5 mg/5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade.
Nezmrazujte.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1022/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Unituxin 3,5 mg/ml sterilný koncentrát
dinutuximab
Na vnútrožilové podanie po nariadení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

17,5 mg/5 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Unituxin 3,5 mg/ml infúzny koncentrát dinutuximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Príležitostne túto písomnú informáciu môže čítať mladá osoba, ktorá užíva tento liek, no spravidla to bude rodič alebo opatrovatel'. Táto písomná informácia vám poskytne všetky potrebné informácie.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Unituxin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Unituxin
3. Ako používať Unituxin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Unituxin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Unituxin a na čo sa používa

Čo je Unituxin

Unituxin je liek na liečbu rakoviny, ktorý obsahuje liečivo „dinutuximab“. Patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“. Tieto lieky účinkujú ako protilátky vytvorené prirodzene našim telom. Napomáhajú imunitnému systému zamerať sa na isté bunky, ako rakovinové bunky, tým, že sa na ne „prichytia“.

Na čo sa Unituxin používa

Unituxin sa používa na liečbu vysoko nebezpečného neuroblastómu u batoliat, detí a dospelých vo veku 12 mesiacov až 17 rokov.

Neuroblastóm je druh nádoru, ktorý vyrastá z abnormálnych nervových buniek v tele. Niektoré neuroblastómy sa označujú ako „vysoko rizikové“, ak sa rakovina rozširuje do rôznych častí tela a obsahuje bunky určitého druhu. U vysoko rizikových neuroblastómov je viac pravdepodobné, že sa po liečbe znovu vrátia späť.

Pre zníženie rizika návratu rakoviny sa Unituxin podáva v poslednom štádiu liečby pre odstránenie malých množstiev choroby, ktoré môžu byť stále prítomné po odpovedi rakoviny na chemoterapiu, chirurgickom zákroku a autológnej transplantácii krvných buniek (t. j. pochádzajúcich od toho istého jedinca).

Ako Unituxin funguje

Unituxin dokáže rozpoznať a prichytiť sa k cieľu na povrchu bunky nazývanej „GD2“. GD2 sa

vytvára na povrchu neuroblastómových buniek. Keď sa Unituxin prichytí ku GD2 na rakovinových bunkách, pacientov imunitný systém začne tieto bunky napádať a zabíjať. Ukázalo sa, že Unituxin spomaľuje priebeh alebo nové vzplanutie choroby a zvyšuje mieru prežitia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Unituxin

Nepoužívajte Unituxin:

- ak ste alergický na dinutuximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak nie ste si istí, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako vám podajú dinutuximab.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Unituxin, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali záchvaty (kŕče)
- máte problémy s pečeňou
- máte nízky počet bielych krvných buniek alebo platničiek vo vašej krvi – preukázané krvnými skúškami
- máte problémy s dýchaním, ako je dýchavičnosť aj počas oddychu
- máte problémy s obličkami
- máte nejaké infekcie.

Ak niečo z hore uvedeného platí na vás (alebo nie ste si tým istí), porozprávajte sa so svojím lekárom alebo sestrou skôr, ako vám podajú Unituxin.

Pri prvom podaní Unituxinu a v priebehu liečby môžete pozorovať nasledovné prejavy:

- **Alergické reakcie, ktoré môžu byť ťažké (anafylaktické reakcie) alebo iné reakcie na infúziu** – Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás prejavil akýkoľvek druh reakcií počas infúzie alebo po nej. Tieto sú veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 z 10 ľudí). Prejavy alergickej reakcie môžu zahŕňať kožné vyrážky, žihľavku, opuchy v tvári alebo v hrdle, závrat, rýchly srdcový tep alebo búšenie srdca, dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním, horúčku, pocit nevoľnosti, bolesť alebo bolesti v kĺboch. Počas podávania tohto lieku budete starostlivo pozorovaní, či sa nedostavili tieto prejavy. Dostanete antihistamínový liek, ktorý pomáha predchádzať alergickým reakciám.
- **Syndróm kapilárneho presakovania** v dôsledku priesakov krvných zložiek cez tenké steny krvných ciev – môže zapríčiniť opuchy ramien, nôh a ostatných častí vášho tela, rýchly pokles krvného tlaku, závraty a ťažkosti s dýchaním.
- **Bolesť** – povedzte vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak pocítite nejakú bolesť. Tieto nežiaduce účinky sú počas liečby veľmi časté (pôsobia na viac ako 1 z 10 ľudí). Pre uvoľnenie bolesti dostanete lieky proti bolesti (ako paracetamol, ibuprofén a morfín), aby sa predišlo bolesti a znížila jej intenzita. Pozri časť 4, kde je viac informácií o bolestivých vedľajších účinkoch.
- **Nízky krvný tlak** – môže spôsobiť, že budete cítiť závraty a mdlobu.
- **Problémy s očami** – upozornite vášho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete akékoľvek problémy s vašimi očami alebo zmeny vášho zraku.
- **Krvné infekcie** – povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete horúčku, zimnicu alebo pocítujete mdloby alebo závraty.
- **Problémy s vašimi nervami** – môžete pozorovať trpnutie, brnenie alebo pálenie v rukách, chodidlách, nohách alebo ramenách, obmedzenie zmyslového vnímania alebo slabosť pri pohybe (periférna neuropatia).

Úplný zoznam známych vedľajších účinkov, pozri časť 4.

Skúšky a kontroly

Počas používania tohto lieku bude váš lekár vykonávať krvné skúšky a môže otestovať vaše oči.

Iné lieky a Unituxin

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj takých liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a rastlinných liekov.

Predovšetkým, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak ste nedávno užívali:

- lieky nazývané „kortikosteroidy“ – tieto môžu ovplyvniť činnosť vášho imunitného systému, ktorá je dôležitá pre pôsobenie Unituxinu.
- „vnútrožilne podávaný imunoglobulín“ – tento typ lieku by ste nemali dostať v priebehu dvoch týždňov pred liečbou Unituxinom a najmenej jeden týždeň po skončení liečby.

Ak niečo z hore uvedeného platí na vás (alebo nie ste si tým istí), povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako vám podajú Unituxin.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako začnete používať tento liek.
- Ak je možné, že by ste otehotnela a nepoužívate antikoncepciu, porozprávajte sa so svojím lekárom skôr, než vám podajú tento liek.
- Odporúča sa, aby ste po ukončení liečby týmto liekom po dobu 6 mesiacov používali antikoncepciu.

Dojčenie

- Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre skôr, než vám podajú tento liek.
- Počas liečenia týmto liekom nesmiete dojčiť. Je to preto, lebo nie je známe, či tento liek dokáže prejsť do materského mlieka. Odporúčaný časový interval medzi ukončením liečby a dojčením je 6 mesiacov.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Unituxin má mnoho vedľajších účinkov a tieto budú ovplyvňovať vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Unituxin obsahuje sodík

Jedna dávka tohto lieku obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg). To znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako používať Unituxin

Unituxin vám bude podávať váš lekár alebo zdravotná sestra počas vášho pobytu v nemocnici.

Podáva sa ako infúzia do niektorej z vašich žíl („vnútrožilná infúzia“).

Unituxin sa používa s tromi ďalšími liekmi:

- izotretinoín
- GM-CSF
- IL-2

Tieto lieky vám budú podávať v priebehu šiestich cyklov. Každý cyklus trvá jeden mesiac. Nie v každom cykle budete dostávať všetky tieto lieky.

Ako sa Unituxin podáva

Unituxin budete dostávať v piatich zo šiestich cyklov. Odporúčaná denná dávka je 17,5 mg/m². Váš lekár vypracuje vaše dávkovanie na základe plochy povrchu vášho tela.

Počas cyklov (mesiacov) 1, 3 a 5

- Unituxin sa podáva ako infúzia do niektorej zo žíl – v trvaní okolo 10 hodín každý deň po dobu štyroch dní.
- GM-CSF sa podáva buď ako injekcia pod kožu, alebo ako infúzia do niektorej z vašich žíl denne po dobu 14 dní.
- Budete dostávať izotretinoín, aby ste ho užívali cez ústa (perorálne) posledných 14 dní každého cyklu.

Počas cyklov (mesiacov) 2 a 4

- Unituxin sa podáva ako infúzia do niektorej zo žíl – v trvaní okolo 10 hodín každý deň po dobu štyroch dní.
- IL-2 sa podáva ako infúzia do niektorej z vašich žíl po dobu štyroch dní za sebou (nepretržitá infúzia), a to prvé štyri dni prvého týždňa a prvé štyri dni druhého týždňa každého cyklu.
- Budete dostávať izotretinoín, aby ste ho užívali cez ústa (perorálne) posledných 14 dní každého cyklu.

Počas cyklu (mesiaca) 6

- Budete dostávať len izotretinoín na užívanie cez ústa (perorálne).

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú kontrolovať v priebehu infúzie, ako aj po infúzii. Pre zníženie rizika vedľajších účinkov môže váš lekár predĺžiť dobu trvania infúzie Unituxinu až na 20 hodín. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek, ktorý sa podáva s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom, môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre ihneď, akonáhle spozorujete:

- Prejavy alergickej reakcie alebo inej reakcie v mieste podania injekcie – príznaky môžu zahŕňať kožnú vyrážku, žihľavku, opuchy v tvári alebo v hrdle, závrat, rýchly srdcový tep alebo búšenie srdca, dýchavičnosť a ťažkosti s dýchaním, horúčku, nevoľnosť a bolesti vo vašich kĺboch
- Rýchle opuchy rúk, nôh a iných častí vášho tela, náhly pokles krvného tlaku, závraty a dýchacie ťažkosti (syndróm kapilárnych priesakov).
- Akýkoľvek druh bolesti: v žalúdku, hrdle, hrudi, tvári, rukách, chodidlách, nohách alebo ramenách (ako típnutie, mravenčenie alebo pálenie), bolesti chrbta, krku, kĺbov, kostí, svalov, úst, očí, pohlavných orgánov.

Tieto sú veľmi časté (môžu pôsobiť na viac ako 1 z 10 ľudí).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Iné vedľajšie účinky, ktoré môžete pocítiť pri používaní tohto lieku, zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu pôsobiť na viac ako 1 z 10 pacientov):

- kašeľ
- svrbenie
- strata chuti do jedla
- hnačka, nevoľnosť
- nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že budete cítiť závraty alebo mdlobu alebo vysoký krvný tlak
- abnormálne výsledky krvných skúšok, ako nízky počet krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek, nízke hladiny albumínu (to môže spôsobiť opuchy a pocit slabosti a únavy), abnormálna funkcia pečene, nízka hladina draslíka, sodíka, vápnika, fosfátov alebo vysoká hladina glukózy.

Časté vedľajšie účinky (môžu pôsobiť až na 1 z 10 ľudí)

- úbytok hmotnosti, prírastok hmotnosti
- zimnica
- bolesť hlavy
- pocit únavy, podráždenosť
- zápcha, krv v stolici
- poškodenie nervov v celom tele, čo môže ovplyvniť pohyblivosť
- rozmazané videnie, precitlivosť na svetlo, zrenice vašich očí ostávajú rozšírené („dilatované“)
- neschopnosť močiť, krv alebo bielkovina vo vašom moči
- zvýšené riziko nákazy najmä zariadeniami, ktorými vám podávajú liek, krvná alebo črevná infekcia
- podráždenie kože v mieste podania injekcie, červená vyrážka s drobnými hrčkami
- abnormálne výsledky krvných skúšok, ako nízke hladiny magnézia, glukózy, vysoké hladiny kyselín alebo kreatinínu.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu pôsobiť až na 1 zo 100 ľudí)

- nerovnako veľké zrenice
- tekutina v pľúcach alebo okolo nich
- zlyhanie obličiek
- nadmerná činnosť štítnej žľazy
- sérová choroba – podobná alergi
- abnormálny srdcový rytmus
- opuch v zadnej časti mozgu (následne reverzibilný syndróm encefalopatie) – príznaky môžu zahŕňať vysoký krvný tlak, bolesť hlavy, záchvaty, zmeny videnia alebo správania, pocit ospalosti alebo únavy
- atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) – choroba, ktorá postihuje krvný systém a obličky – príznaky môžu zahŕňať príznaky podobné chrípke, ktoré nemiznú, zmätenosť, otupenosť, stratu chuti do jedla alebo tmavo sfarbený moč.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Unituxin

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na lepenkovej škatuľke po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku pripraveného na podanie bola preukázaná na 20 hodín pri izbovej teplote (menej ako 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa nariadený roztok má okamžite použiť.

Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete pred podaním akékoľvek čiastočky alebo zafarbenie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Lekár alebo zdravotná sestra zlikvidujú lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Unituxin obsahuje

- Liečivo je dinutuximab. Každá liekovka obsahuje 17,5 mg dinutuximabu v 5 ml. Každý ml koncentrátu obsahuje 3,5 mg dinutuximabu.
- Ďalšie zložky sú: histidín, polysorbát 20 (E 432), chlorid sodný a voda na injekciu. Pozri časť 2, kde sú ďalšie informácie o sodíku.

Ako vyzerá Unituxin a obsah balenia

Unituxin je číry, bezfarebný roztok pre infúziu, dodávaný v čírej sklenenej liekovke. Každá škatuľka obsahuje jednu liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

<-----
---->

Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie Unituxínu je obmedzené len na nemocničné zariadenia a musí sa podávať pod dohľadom lekára skúseného v onkologických terapiách. Smie ho podávať len profesionálny zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť ťažké alergické reakcie vrátane anafylaxie, a to v prostredí, kde sú

okamžite dostupné všetky resuscitačné podporné zariadenia.

Dávkovanie

Unituxin sa musí podať intravenóznou infúziou v priebehu piatich cyklov pri dennej dávke 17,5 mg/m². Podáva sa v dňoch 4–7 počas cyklov 1, 3 a 5 (každý cyklus trvá približne 24 dní) a v dňoch 8–11 počas cyklov 2 a 4 (každý cyklus trvá približne 28 dní).

Liečebný režim pozostáva z dinutuximabu, GM-CSF, IL-2 a izotretinoínu podávaných počas šiestich súvislých cyklov. Úplný dávkovací režim je načrtnutý v Tabuľke 1 a Tabuľke 2.

Tabuľka 1: Cykly 1, 3 a 5 – dávkovacia schéma pre Unituxin, GM-CSF a izotretinoín

Deň	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								
Izotretinoín ³											X	X	X	X	X

¹ Faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov a makrofágov (GM-CSF): 250 µg/m²/deň, podaných buď subkutánnou injekciou (dôrazne odporúčané) alebo intravenóznou infúziou v trvaní 2 hodín.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/deň, podaných intravenóznou infúziou v trvaní 10–20 hodín.

³ Izotretinoín: u telesnej hmotnosti > 12 kg: 80 mg/m² podaných perorálne dva razy denne v celkovej dávke 160 mg/m²/deň; u telesnej hmotnosti ≤ 12 kg: 2,67 mg/kg podaných perorálne dva razy denne v celkovej dennej dávke 5,33 mg/kg/deň (dávku zaokrúhlite nahor čo najbližšie k 10 mg).

Tabuľka 2: Cykly 2 a 4 – rozpis dávkovania pre Unituxin a IL-2; cykly 2, 4 a 6 – rozpis dávkovania pre izotretinoín

Deň	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuximab ²								X	X	X	X		
Izotretinoín ³													X

¹ Interleukín-2 (IL-2): 3 MIU/m²/deň podané kontinuálnou intravenóznou infúziou v trvaní 96 hodín v dňoch 1–4 a 4,5 MIU/m²/deň v dňoch 8–11.

² Dinutuximab: 17,5 mg/m²/deň, podaných intravenóznou infúziou v trvaní 10–20 hodín.

³ Izotretinoín: u telesnej hmotnosti > 12 kg: 80 mg/m² podaných perorálne dva razy denne v celkovej dávke 160 mg/m²/deň; u telesnej hmotnosti ≤ 12 kg: 2,67 mg/kg podaných perorálne dva razy denne v celkovej dennej dávke 5,33 mg/kg/deň (dávku zaokrúhlite nahor čo najbližšie k 10 mg).

Pred začiatkom každého liečebného cyklu nahliadnite do Tabuľky 3 do zoznamu kritérií, ktoré sa musia vyhodnotiť.

Tabuľka 3: Klinické kritériá, ktoré sa musia vyhodnotiť pred začiatkom každého liečebného cyklu s liekom Unituxin.

Toxicita centrálneho nervového systému (CNS)
Odložte začiatok cyklu, až kým toxicita CNS klesne na stupeň 1 alebo celkom vymizne a/alebo záchvat dysfunkcie je dobre kontrolovaný.
Dysfunkcia pečene
Odložte začiatok prvého cyklu, kým alanínaminotransferáza (ALT) klesne pod 5-násobok ULN (Upper Limit of Normal – horná hranica normálu). Odložte začiatok cyklov 2–6, kým ALT klesne pod 10-násobok ULN.
Trombocytopénia
- Odložte začiatok cyklu, kým počet trombocytov je minimálne 20 000/µl. - Ak má pacient metastázy v CNS, odložte začiatok cyklu a podajte transfúziu trombocytov, aby ste udržali ich minimálny počet na 50 000/µl.
Dysfunkcia dýchacích ciest
Odložte začiatok cyklu, kým dyspnoe v pokoji vymizne a/alebo saturácia periférnej krvi

kyslíkom je najmenej 94 % izbového vzduchu.
Dysfunkcia obličiek
Odložte začiatok cyklu kým klírens kreatinínu alebo rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je najmenej 70 ml/min/1,73 m².
Systémová infekcia alebo sepsa
Odložte začiatok cyklu dovtedy, kým systémová infekcia alebo sepsa ustúpi.
Leukopénia
Odložte začiatok prvého cyklu, kým absolútny počet fagocytov (APC) je najmenej 1 000/μl.

Okrem hore uvedených kritérií sa musia uplatniť závery klinického vyhodnotenia pacientových kardiovaskulárnych funkcií.

Modifikácie dávkovania

Tabuľka 4 poskytuje smernicu, ako modifikovať dávkovanie u dinutuximabu, GM-FCF a IL-2. Ak pacienti spĺňajú kritériá pre prerušenie týchto medikácií, liečba môže pokračovať izotretinoínom, ak je klinicky indikovaná.

Tabuľka 4: Smernica modifikácie dávkovania pre zvládnutie naliehavej liečby nežiaducich reakcií počas podávania dinutuximabu v kombinácii s GM-CSF, IL-2 a izotretinoínom.

Alergické reakcie	
<i>Stupeň 1 alebo 2</i>	
Nástup príznakov	- Znížte rýchlosť infúzie na 0,875 mg/m²/h. - Nasadzte podporné opatrenia.
Po ústupe príznakov	Pokračujte v infúzii pôvodnou rýchlosťou. Ak ju pacient netoleruje, znížte rýchlosť na 0,875 mg/m²/h.
<i>Stupeň 3 alebo 4</i>	
Nástup príznakov	- Okamžite prerušte dinutuximab a intravenózne GM-CSF alebo IL-2. - Nasadzte podporné opatrenia.
Po ústupe príznakov	- Ak prejavy a symptómy vďaka hore uvedeným opatreniam rýchlo ustúpia, možno pokračovať v infúziách dinutuximabu pri rýchlosti 0,875 mg/m²/h. - Nepokračujte v podávaní GM-CSF alebo IL-2 až do nasledujúceho dňa. - U cyklov GM-CSF podajte v nasledujúci deň na začiatok polovičnú dávku GM-CSF a ak ju pacient toleruje, môžete podať celú dávku GM-CSF po ukončení dávkovania dinutuximabu v tomto cykle. - U cyklov IL-2 podajte v nasledujúci deň na začiatok polovičnú dávku IL-2 a pokračujte po zvyšok cyklu. - Ak sa po pridaní GM-CSF alebo IL-2 príznaky vrátia, prerušte podávanie GM-CSF alebo IL-2 a dinutuximabu. - Ak príznaky v nasledujúci deň ustúpia, pokračujte v podávaní dinutuximabu v tolerovanej dávke bez GM-CSF alebo IL-2.
Recidíva	- Na daný deň prerušte podávanie dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2. - Ak príznaky v daný deň ustúpia, môžete v nasledujúci deň pokračovať s premedikáciou v nastavení pre intenzívnu starostlivosť.
Následné cykly	Udržujte tolerovanú rýchlosť infúzie dinutuximabu vo všetkých nasledujúcich cykloch s GM-CSF alebo IL-2.
Anafylaxia	
<i>Stupeň 3 alebo 4</i>	
	Natrvalo vysadzte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.

Syndróm kapilárneho presakovania	
<i>Stupeň 3 (ťažký)</i>	
Nástup príznakov	• Prerušte dinutuximab a intravenózne GM-CSF alebo IL-2. • Nasad'te podporné opatrenia.
Po ústupe príznakov	• Pokračujte v infúzii dinutuximabu s rýchlosťou 0,875 mg/m²/h. • Nasledujúci deň pokračujte s polovičnou dávkou GM-CSF alebo IL-2 až po poslednú dávku dinutuximabu v danom cykle.
Následné cykly	• Ak pacient toleroval 50 % dávku GM-CSF alebo IL-2, začnite s touto dávkou a s rýchlosťou podávania dinutuximabu 0,875 mg/m²/h. Ak pacient túto dávku toleroval, v nasledujúci deň zvýšte GM-CSF alebo IL-2 na plnú dávku. • Ak pacient netoleruje GM-CSF pri 50 % dávky, podávajte počas ostávajúcich cyklov GM-CSF len samotný dinutuximab. • Ak pacient netoleruje IL-2 pri 50 % dávky, nahraďte IL-2 v ostávajúcich IL-2 cykloch s GM-CSF.
<i>Stupeň 4 (ohrozujúci život)</i>	
Nástup príznakov	• V danom cykle vysaďte podávanie dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2. • Nasad'te podporné opatrenia.
Následné cykly	• Ak sa počas IL-2 cyklu objaví syndróm kapilárneho presakovania, nahraďte GM-CSF po zvyšok IL-2 cyklov. • Ak sa syndróm kapilárneho presakovania objaví počas GM-CSF cyklu, v ostávajúcich cykloch GM-CSF podávajte len dinutuximab.
Hyponatriéa	
<i>Stupeň 4 (ohrozujúci život) - < 120 mmol/l napriek primeranému manažmentu tekutín</i>	
	• Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Hypotenzia	
<i>Symptomatický a/alebo systolický TK nižší ako 90 mmHg alebo pokles o viac ako 15 % pod východziu hodnotu</i>	
Nástup príznakov	• Prerušte dinutuximab a intravenózne GM-CSF alebo IL-2. • Nasad'te podporné opatrenia.
Po ústupe príznakov	• Pokračujte v infúzii dinutuximabu s rýchlosťou 0,875 mg/m²/h. • Ak krvný tlak (TK) ostane stabilný po dobu najmenej 2 hodín, pokračujte v podávaní GM-CSF alebo IL-2. • Ak TK ostane stabilný po dobu minimálne 2 hodín po obnovení podávania GM-CSF alebo IL-2, zvýšte infúziu dinutuximabu na 1,75 mg/m²/h.
Recidíva	• Prerušte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2. • Ako náhle sa TK stabilizuje, pokračujte v podávaní dinutuximabu pri 0,875 mg/m²/h.
Po ústupe príznakov	• Nasledujúci deň pokračujte v podávaní 50 % dávky GM-CSF alebo IL-2, ak TK ostáva stabilný. • Začnite podávať GM-CSF alebo IL-2 ako 50 % dávku, ak tieto lieky podávate spolu s dinutuximabom. Ak pacient tento dávkovací režim toleruje, zvýšte dávkovanie po zvyšok cyklu na plnú dávku. • Ak pacient netoleruje GM-CSF ani pri 50 % dávky, po celý zvyšok cyklu podávajte samotný dinutuximab. • Ak pacient netoleruje IL-2 pri 50 % dávky, po celý zvyšok cyklu podávajte samotný dinutuximab.
Následné cykly	• Odštartujte podávanie GM-CSF alebo IL-2 s 50 % dávkou a ak ju pacient toleruje, v nasledujúci deň ju zvýšte na plnú dávku. • Ak pacient netoleruje GM-CSF pri 50 % dávky, podávajte počas ostávajúcich cyklov GM-CSF len samotný dinutuximab.

	Ak pacient netoleruje IL-2 pri 50 % dávky, nahraďte IL-2 v ostávajúcich IL-2 cykloch s GM-CSF.
Neurologické poruchy oka	
<i>Rozšírená zrenica s pomalou reakciou na svetlo</i>	
Nástup príznakov	Prerušte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Po ústupe príznakov	Podávajte dinutuximab pri 0,875 mg/m²/h a pokračujte v podávaní GM-CSF alebo IL-2.
Recidíva	V ostávajúcich cykloch vysaďte dinutuximab, GM-CSF a IL-2.
Nasledujúce cykly	- Ak abnormality ostanú stabilné alebo sa pred nasledujúcim cyklom zlepšia, podajte dinutuximab pri 0,875 mg/m²/h a plnú dávku GM-CSF alebo IL-2. - Ak to pacient toleruje bez príznakov zhoršenia, podávajte v nasledujúcich cykloch dinutuximab pri 1,75 mg/m²/h. - Ak sa symptómy vrátia, vysaďte v ostávajúcich cykloch dinutuximab, GM-CSF a IL-2.
Sérová choroba	
<i>Stupeň 4 (ohrozujúca život)</i>	
	Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Systémová infekcia alebo sepsa	
<i>Stupeň 3 alebo 4</i>	
Nástup príznakov	Vo zvyšku cyklu vysaďte podávanie dinutuximabu a GM-CSF alebo IL-2.
Po ústupe príznakov	Pokračujte s následne plánovaným dinutuximabom a cyklami GM-CSF alebo IL-2.
Bolesť	
<i>Stupeň 4</i>	
	Prerušte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Periférna neuropatia	
<i>Stupeň 2 periférna motorická neuropatia</i>	
	Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
<i>Stupeň 3 (senzorické zmeny po dobu viac ako 2 týždňov, objektívna motorická slabosť) alebo stupeň 4.</i>	
	Prerušte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.
Atypický hemolyticko-uremický syndróm	
	Natrvalo vysaďte dinutuximab a GM-CSF alebo IL-2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Unituxinu u detí vo veku < 12 mesiacov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Unituxin sa nesmie podať ako intravenózna injekcia alebo bolus.

Musí sa podávať intravenóznou infúziou trvajúcou viac ako 10 hodín. Infúzia sa začína s dávkovacou rýchlosťou 0,875 mg/m²/h a pokračuje v tejto rýchlosti po dobu 30 minút a ak pacient toto podávanie toleruje, rýchlosť sa potom zvýši na 1,75 mg/m²/h a v tejto rýchlosti pokračuje celý zvyšok infúzie. Trvanie infúzie sa môže predĺžiť až do 20 hodín, aby to pomohlo minimalizovať reakcie počas infúzie ktoré nereagujú primerane na iné podporné opatrenia. Infúzia sa musí po 20 hodinách skončiť, a to aj vtedy, ak sa v tomto časovom rámci nepodarilo podať celú dávku.

Pred začiatkom každej infúzie sa musí vždy zvážiť premedikácia.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Súhrnu charakteristických vlastností lieku

(SmPC).

Kontraindikácie

Precitlivenosť (stupeň 4) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.SmPC.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alergické reakcie

Premedikácia antihistaminikom (napr. hydroxyzínom alebo difenhydramínom) sa musí podať intravenóznou injekciou približne 20 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu. Odporúča sa zopakovať podanie antihistaminového lieku podľa potreby každé 4–6 hodín počas infúzie Unituxinu. Po ukončení infúzie Unitoxinu je treba pacientov sledovať po dobu 4 hodín, či sa u nich nedostavia znaky a príznaky infúzných reakcií.

Epinefrín (adrenalin) a hydrokortizón pre intravenózne podanie by mali byť pri lôžku okamžite dostupné počas podávania dinutuximabu, aby sa dali zvládnuť život ohrozujúce alergické reakcie. Odporúča sa, aby liečba takýchto reakcií zahŕňala podanie hydrokortizónu ako intravenózneho bolusu a epinefrínu ako intravenózneho bolusu raz za každých 3–5 minút podľa potreby v súlade s klinickou odpoveďou.

Podľa závažnosti alergických reakcií sa musí znížiť rýchlosť infúzie alebo prerušiť liečba.

Syndróm kapilárneho presakovania

Syndróm kapilárneho presakovania je viac pravdepodobný, keď sa dinutuximab podáva spoločne s IL-2. Odporúča sa podávať perorálne metolazón alebo intravenóznym furosemid každých 6–12 hodín podľa potreby. Doplnkový kyslík, respiračná podpora a liečebná náhrada albumínu by sa mali použiť podľa potreby v súlade s klinickou odpoveďou.

Charakteristické symptómy a znaky zahŕňajú hypotenziu, generalizovaný edém, ascites, ťažkosti s dýchaním (dyspnoea), pľúcny edém a akútne zlyhanie obličiek spojené s hypoalbuminémiou a hemokoncentráciou.

Bolesť

Môže sa dostať silná bolesť (3. alebo 4. stupňa), ktorá sa najčastejšie vyskytuje počas prvého 4-dňového cyklu dinutuximabu a obvykle odznie počas následných cyklov.

Pri silnej bolesti je treba znížiť rýchlosť infúzie Unituxinu na 0,875 mg/m²/h. Unituxin sa musí vysadiť, ak bolesť nie je primerane kontrolovaná napriek zníženiu infúznej rýchlosti a zavedeniu maximálnych podporných opatrení.

20 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu je potrebné perorálne podať paracetamol a podľa potreby to zopakovať každé 4–6 hodín. Pri súčasnom podávaní IL-2 sa odporúča pravidelné dávkovanie paracetamolu každé 4–6 hodín. Ak si to vyžaduje pretrvávajúca bolesť, musí sa medzi dávkami paracetamolu každých 6 hodín perorálne podať ibuprofén. Ibuprofén sa nesmie podať, ak sú prítomné známky trombocytopenie, krvácania alebo dysfunkcie obličiek.

Pred každou infúziou dinutuximabu sa odporúča podať vo forme intravenózneho bolusu nejaký opiát, ako sulfát morfinu, a pokračovať s jeho intravenóznou infúziou počas infúzie dinutuximabu a ďalšie 2 hodiny po skončení liečby. V prípade, že vyvstane potreba ošetriť bolesť počas infúzie dinutuximabu, odporúča sa podanie ďalších intravenózných bolusových dávok opiátu maximálne raz za každé 2 hodiny. Ak sa morfin zle znáša, možno použiť fentanyl alebo hydromorfón.

Lidokaín sa tiež môže podávať ako intravenózna infúzia (2 mg/kg v 50 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného), ktorá začne 30 minút pred začiatkom každej infúzie dinutuximabu a pokračuje ako

intravenózna infúzia pri rýchlosti 1 mg/kg/h až do 2. hodiny po skončení liečby. Infúzia lidokaínu sa musí prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie závrat, periorálne trpnutie alebo tinnitus.

Na začiatku premedikácie morfinom možno podať gabapentín v perorálnej dávke 10 mg/kg/deň. Dávka sa môže následne zvýšiť (až do maxima 60 mg/kg/deň alebo 3 600 mg/deň) podľa potreby pre zvládnutie bolesti.

Hypotenzia

Počas jednej hodiny pred intravenóznou infúziou dinutuximabu treba intravenózne podať chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) vo forme injekčného roztoku (10 ml/kg). Ak sa dostaví hypotenzia, možno podanie 0,9 % chloridu sodného zopakovať alebo intravenózne podať albumín alebo erytrocytový koncentrát podľa klinickej indikácie. Ak je potrebné obnoviť primeraný perfúzny tlak, odporúča sa tiež aplikovať liečbu vazopresívami.

Neurologické poruchy oka

Môžu sa vyskytnúť ochorenia očí, najmä pri opakovaných liečebných cykloch. Tieto zmeny obvykle ustúpia v priebehu času. Pacient by mal byť pred začiatkom liečby podrobený oftalmologickému vyšetreniu a monitorovaný kvôli zmenám zraku.

Dysfunkcia pečene

Počas imunoterapie dinutuximabom sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Systémové infekcie

Pacienti obvykle majú centrálny venózne katéter in situ a v dôsledku predchádzajúcej ASCT (Autologous Stem Cell Transplantation – autológna transplantácia kmeňových buniek) majú v priebehu liečby pravdepodobne oslabenú imunitu, čím sú vystavení riziku, že sa u nich vyvinie systémová infekcia. Pacienti by nemali javiť známky systémovej infekcie a akákoľvek zistená infekcia by sa mala dostať pod kontrolu ešte pred začiatkom terapie.

Abnormality laboratórnych skúšok

Elektrolytické abnormality boli hlásené u pacientov, ktorí dostávali Unituxin. Počas liečby Unituxinom sa musia denne sledovať elektrolyty.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

Bol hlásený hemolyticko-uremický syndróm za neprítomnosti preukázanej infekcie, ktorý vyústil do insuficiencie obličiek, elektrolytických abnormalít, anémie a hypertenzie. V takom prípade je nutné zaviesť podporné opatrenia vrátane kontroly stavu hydratácie, elektrolytických abnormalít, hypertenzie a anémie.

Príjem sodíka

Jedna dávka tohto lieku obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg). To znamená, že je v podstate „bez sodíka“.