

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Unituxin 3,5 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di concentrato contiene 3,5 mg di dinutuximab.

Ogni flaconcino contiene 17,5 mg di dinutuximab in 5 mL.

Dinutuximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino prodotto in una linea cellulare di mieloma murino (Sp2/0) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 17,2 mg di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido limpido, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Unituxin è indicato per il trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti con età compresa tra 12 mesi e 17 anni, che hanno precedentemente ricevuto la chemioterapia di induzione e che hanno avuto almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablattiva e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). Viene somministrato in associazione al fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), interleuchina-2 (IL-2) e isotretinoina.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Unituxin è ristretto al solo uso ospedaliero e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie oncologiche. Deve essere somministrato da personale sanitario preparato nel trattamento delle reazioni allergiche severe, compresa l'anafilassi, in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili i servizi di rianimazione.

### Posologia

Unituxin deve essere somministrato per infusione endovenosa in cinque cicli, ad una dose giornaliera di 17,5 mg/m<sup>2</sup>. È somministrato nei Giorni 4-7 durante i cicli 1, 3 e 5 (ciascun ciclo dura all'incirca 24 giorni) e nei Giorni 8-11 durante i cicli 2 e 4 (ciascun ciclo dura all'incirca 28 giorni).

Il regime di trattamento consiste in dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoina, somministrati in sei cicli consecutivi. Il regime posologico completo è descritto nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

**Tabella 1:** Programma di dosaggio dei cicli 1, 3 e 5 per Unituxin, GM-CSF e isotretinoina

Giorno	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-CSF <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuximab <sup>2</sup>				X	X	X	X								
Isotretinoina <sup>3</sup>											X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF): 250 µg/m<sup>2</sup>/giorno, somministrato mediante iniezione sottocutanea (fortemente raccomandato) o infusione endovenosa della durata di 2 ore.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/giorno, somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 10–20 ore.

<sup>3</sup> Isotretinoina: in caso di peso corporeo superiore a 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> somministrato per via orale due volte al giorno per una dose totale di 160 mg/m<sup>2</sup>/giorno; in caso di peso corporeo fino a 12 kg: 2,67 mg/kg somministrato per via orale due volte al giorno per una dose totale giornaliera di 5,33 mg/kg/giorno (arrotondare la dose ai 10 mg più vicini).

**Tabella 2:** Programma di dosaggio dei cicli 2 e 4 per Unituxin e IL-2; programma di dosaggio dei cicli 2, 4 e 6 per isotretinoina

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

<sup>1</sup> Interleuchina-2 (IL-2): 3 MIU/m<sup>2</sup>/giorno somministrato come infusione endovenosa continua della durata di 96 ore nei Giorni 1-4 e 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/giorno nei Giorni 8-11.

<sup>2</sup> Dinutuximab: 17,5 mg/m<sup>2</sup>/giorno, somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 10–20 ore.

<sup>3</sup> Isotretinoina: in caso di peso corporeo superiore a 12 kg: 80 mg/m<sup>2</sup> somministrato per via orale due volte al giorno per una dose totale di 160 mg/m<sup>2</sup>/giorno; in caso di peso corporeo fino a 12 kg: 2,67 mg/kg somministrato per via orale due volte al giorno per una dose totale giornaliera di 5,33 mg/kg/giorno (arrotondare la dose ai 10 mg più vicini).

Prima di iniziare ciascun ciclo di trattamento, fare riferimento alla Tabella 3 per un elenco di criteri che devono essere valutati.

**Tabella 3:** Criteri clinici che devono essere valutati prima dell'inizio di ciascun ciclo di trattamento con Unituxin

<b>Tossicità del sistema nervoso centrale (SNC)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del ciclo fino a quando la tossicità del SNC è di grado 1 o si è risolta e/o il disturbo convulsivo è ben controllato</li> </ul>
<b>Disfunzione epatica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del primo ciclo fino a quando l'alanina aminotransferasi (ALT) è meno di 5 volte il limite normale superiore (ULN). Ritardare l'inizio dei cicli 2-6 fino a quando la ALT è meno di 10 volte lo ULN.</li> </ul>
<b>Trombocitopenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del ciclo fino a quando la conta delle piastrine è almeno 20.000/µL.</li> <li>Se il paziente ha metastasi del SNC, ritardare l'inizio del ciclo e somministrare una trasfusione di piastrine per mantenere una conta piastrinica di almeno 50.000/µL.</li> </ul>
<b>Disfunzione respiratoria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del ciclo fino a quando la dispnea a riposo si è risolta e/o la saturazione dell'ossigeno periferico è almeno il 94 % in aria ambientale.</li> </ul>
<b>Disfunzione renale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del ciclo fino a quando la clearance della creatinina o il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) è almeno 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Infezione sistemica o sepsi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del ciclo fino a quando l'infezione sistemica o la sepsi si sono risolte.</li> </ul>

<b>Leucopenia</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ritardare l'inizio del primo ciclo fino a quando la conta assoluta dei fagociti (APC) è almeno 1.000/<math>\mu</math>L.</li> </ul>

Oltre ai criteri sopra citati, deve essere esercitato il giudizio clinico nella valutazione delle funzioni cardiovascolari del paziente.

#### Cambiamento della dose

La Tabella 4 fornisce una guida per modificare la dose di dinutuximab, GM-CSF e IL-2. Se il paziente soddisfa i criteri per l'interruzione di questi medicinali, il trattamento può continuare con isotretinoina come indicato clinicamente.

**Tabella 4:** Guida per modificare la dose per il trattamento delle reazioni avverse dovute al farmaco durante la somministrazione di dinutuximab in associazione a GM-CSF, IL-2 e isotretinoina.

<b>Reazioni allergiche</b>	
<i>Grado 1 o 2</i>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ridurre la velocità di infusione a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Somministrare misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).</li> </ul>
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ripristinare l'infusione alla velocità iniziale. Se non tollerata, ridurre la velocità a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
<i>Grado 3 o 4</i>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere immediatamente dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per via endovenosa.</li> <li>Somministrare misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).</li> </ul>
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se i segni e sintomi si risolvono rapidamente con le misure precedenti, può essere ripristinata l'infusione di dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Non ripristinare GM-CSF o IL-2 fino al giorno successivo.</li> <li>Per i cicli con GM-CSF, somministrare GM-CSF al 50 % della dose iniziando il giorno successivo e, se tollerato, GM-CSF può essere somministrato alla dose intera dopo aver completato il dosaggio di dinutuximab per quel ciclo.</li> <li>Per i cicli con IL-2, somministrare IL-2 al 50 % della dose iniziando il giorno successivo e continuare per il resto del ciclo.</li> <li>Se i sintomi ricorrono con l'aggiunta di GM-CSF o IL-2, interrompere GM-CSF o IL-2 e dinutuximab.</li> <li>Se i sintomi si risolvono il giorno successivo, ripristinare dinutuximab alla velocità tollerata senza GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Ricorrenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per quel giorno.</li> <li>Se i sintomi si risolvono quel giorno, ripristinare il giorno successivo con premedicazione in reparto di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4).</li> </ul>
Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenere la velocità di infusione di dinutuximab tollerata per tutti i cicli successivi con GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Anafilassi</b>	
<i>Grado 3 o 4</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Sindrome di permeabilità capillare</b>	
<i>Grado 3 (grave)</i>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per via endovenosa.</li> <li>Somministrare misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).</li> </ul>
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ripristinare l'infusione di dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ripristinare GM-CSF o IL-2 il giorno successivo al 50 % della dose fino all'ultima dose di dinutuximab per quel ciclo.</li> </ul>
Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se il paziente ha tollerato il 50 % della dose di GM-CSF o IL-2, iniziare a questa dose e alla velocità di dinutuximab di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Se tollerato, aumentare GM-CSF o IL-2 alla dose intera il giorno successivo.</li> <li>Se GM-CSF non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto dei cicli con GM-CSF.</li> <li>Se IL-2 non è tollerato al 50 % della dose, sostituire con GM-CSF per il resto dei cicli con IL-2.</li> </ul>
<b>Grado 4 (pericoloso per la vita)</b>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per quel ciclo.</li> <li>Somministrare misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).</li> </ul>
Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se la sindrome di permeabilità capillare si è verificata durante il ciclo con IL-2, sostituire GM-CSF per i rimanenti cicli con IL-2.</li> <li>Se la sindrome di permeabilità capillare si è verificata durante il ciclo con GM-CSF, somministrare dinutuximab da solo per i successivi cicli con GM-CSF.</li> </ul>
<b>Iponatriemia</b>	
<b>Grado 4 (pericoloso per la vita) - &lt; 120 mmol/L nonostante appropriata gestione dei liquidi</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
<b>Ipotensione</b>	
<b>Pressione sanguigna sintomatica e/o sistolica inferiore a 70 mmHg o una diminuzione maggiore del 15% rispetto al basale</b>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per via endovenosa.</li> <li>Somministrare misure di supporto (vedere paragrafo 4.4).</li> </ul>
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ripristinare l'infusione di dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> <li>Se la pressione sanguigna (BP) rimane stabile per almeno 2 ore, ripristinare GM-CSF o IL-2.</li> <li>Se la BP rimane stabile per almeno 2 ore dopo aver ripristinato GM-CSF o IL-2, aumentare l'infusione di dinutuximab a 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.</li> </ul>
Ricorrenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.</li> <li>Ripristinare dinutuximab a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h quando la BP è stabile.</li> </ul>
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ripristinare GM-CSF o IL-2 il giorno successivo al 50 % della dose se la BP rimane stabile.</li> <li>Iniziare GM-CSF o IL-2 al 50 % della dose quando somministrato con dinutuximab. Quindi, se tollerato, aumentare alla dose intera per la restante parte del ciclo.</li> <li>Se GM-CSF non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto del ciclo.</li> <li>Se IL-2 non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto del ciclo.</li> </ul>
Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniziare GM-CSF o IL-2 al 50 % della dose, se tollerato aumentare alla dose intera il giorno successivo.</li> <li>Se GM-CSF non è tollerato al 50 % della dose, somministrare dinutuximab da solo per il resto dei cicli con GM-CSF.</li> <li>Se IL-2 non è tollerato al 50 % della dose, sostituire con GM-CSF per il resto dei cicli con IL-2.</li> </ul>
<b>Disturbi neurologici dell'occhio</b>	
<b>Pupilla dilatata con riflesso alla luce lento</b>	
Insorgenza dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Dopo la risoluzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Somministrare dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h e ripristinare GM-CSF o IL-2.</li> </ul>
Ricorrenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere dinutuximab, GM-CSF e IL-2 per i cicli rimanenti.</li> </ul>

Cicli successivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se le anomalie rimangono stabili o migliorano prima del ciclo successivo, somministrare dinutuximab alla velocità di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h e la dose intera di GM-CSF o IL-2.</li> <li>• Se tollerato senza un peggioramento dei sintomi, somministrare dinutuximab alla velocità di 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h per i cicli successivi.</li> <li>• Se i sintomi ricorrono, interrompere dinutuximab, GM-CSF e IL-2 per i cicli rimanenti.</li> </ul>
<b>Malattia da siero</b>	
<i>Grado 4 (pericoloso per la vita)</i>	
	• Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
<b>Infezione sistemica o sepsi</b>	
<i>Grado 3 o 4</i>	
Insorgenza dei sintomi	• Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2 per il resto del ciclo.
Dopo la risoluzione	• Procedere con i successivi cicli di dinutuximab, GM-CSF o IL-2.
<b>Dolore</b>	
<i>Grado 4</i>	
	• Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
<b>Neuropatia periferica</b>	
<i>Grado 2 neuropatia motoria periferica</i>	
	• Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
<i>Grado 3 (cambiamenti sensoriali per più di 2 settimane, debolezza motoria oggettiva) o Grado 4.</i>	
	• Interrompere dinutuximab e GM-CSF o IL-2.
<b>Sindrome emolitico uremica atipica</b>	
	• Interrompere permanentemente dinutuximab e GM-CSF o IL-2.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Unituxin nei bambini di età inferiore a 12 mesi non sono state ancora stabilite.

#### Modo di somministrazione

Unituxin non deve essere somministrato come bolo endovenoso. Deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 ore. L'infusione è iniziata ad una velocità di 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h e continuata a questa velocità per 30 minuti; la velocità viene poi aumentata a 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h e continuata a questa velocità per il resto dell'infusione, se tollerata. La durata dell'infusione può essere estesa fino a 20 ore per aiutare a minimizzare le reazioni durante l'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) che non rispondono adeguatamente ad altre misure di supporto. L'infusione deve essere terminata dopo 20 ore, anche se la dose completa non può essere erogata in questo intervallo di tempo.

Prima di ciascuna infusione deve sempre essere presa in considerazione la premedicazione (vedere paragrafo 4.4).

Per le indicazioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità (Grado 4) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Reazioni allergiche

La premedicazione con antistaminico (ad es. idrossizina o difenidramina) deve essere somministrata mediante iniezione endovenosa circa 20 minuti prima di iniziare ciascuna infusione di dinutuximab. Si raccomanda che il medicinale antistaminico sia ripetuto ogni 4-6 ore, a seconda delle necessità, durante

l'infusione con Unituxin. I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di reazioni da infusione per 4 ore dopo il completamento dell'infusione di Unituxin.

Epinefrina (adrenalina) e idrocortisone per somministrazione endovenosa devono essere immediatamente disponibili vicino al paziente durante la somministrazione di dinutuximab per trattare le reazioni allergiche potenzialmente fatali. Si raccomanda che il trattamento per tali reazioni comprenda idrocortisone somministrato come bolo endovenoso ed epinefrina somministrata come bolo endovenoso ogni 3-5 minuti a seconda delle necessità, in base alla risposta clinica.

In base alla severità della reazione allergica, la velocità di infusione deve essere ridotta o deve essere interrotto il trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Sindrome di permeabilità capillare

La sindrome di permeabilità capillare è più probabile quando dinutuximab è somministrato insieme a IL-2. Si raccomanda di somministrare metolazone orale o furosemide per via endovenosa ogni 6–12 ore, a seconda della necessità. Quando necessario devono essere usati l'ossigenoterapia, il supporto respiratorio e la terapia sostitutiva con albumina in base alla risposta clinica.

Sintomi e segni caratteristici comprendono ipotensione, edema generalizzato, ascite, dispnea, edema polmonare e insufficienza renale acuta associata a ipoalbuminemia e emoconcentrazione.

#### Dolore

Il dolore severo (Grado 3 o 4) si verifica più frequentemente durante il primo ciclo da 4 giorni di dinutuximab, spesso decrescendo con il tempo nei cicli successivi.

In caso di dolore severo, la velocità di infusione di Unituxin deve essere ridotta a 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h. Unituxin deve essere interrotto se il dolore non è controllato adeguatamente nonostante la riduzione della velocità di infusione e l'instaurarsi delle massime misure di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Deve essere somministrato paracetamolo per via orale 20 minuti prima di iniziare ciascuna infusione di dinutuximab, e ripetuto ogni 4-6 ore secondo necessità. Si raccomanda un dosaggio regolare ogni 4-6 ore quando IL-2 è somministrata in associazione. Quando richiesto per il dolore persistente, deve essere somministrato ibuprofene per via orale ogni 6 ore tra le dosi di paracetamolo. Ibuprofene non deve essere somministrato se vi è evidenza di trombocitopenia, sanguinamento o disfunzione renale.

Si raccomanda di somministrare un oppiaceo, come morfina solfato, mediante infusione endovenosa prima di ciascuna infusione di dinutuximab e di continuarla come infusione endovenosa durante e fino a 2 ore dopo la fine del trattamento. Si raccomanda di somministrare, in base alla necessità, dosi aggiuntive di un oppiaceo come bolo endovenoso, per il trattamento del dolore, fino ad una volta ogni 2 ore durante l'infusione di dinutuximab. Se la morfina non è tollerata, può essere utilizzato fentanil o idromorfone.

Può essere somministrata lidocaina come infusione endovenosa (2 mg/kg in 50 mL di cloruro di sodio allo 0.9 %) della durata di 30 minuti prima dell'inizio di ciascuna infusione di dinutuximab e continuata mediante infusione endovenosa alla velocità di 1 mg/kg/h fino a 2 ore dopo la fine del trattamento. L'infusione di lidocaina deve essere interrotta se il paziente sviluppa capogiro, intorpidimento periorale o tinnito.

Può essere somministrata gabapentina al momento dell'inizio della premedicazione con morfina, ad una dose orale di 10 mg/kg/giorno. La dose può essere successivamente aumentata (fino ad un massimo di 60 mg/kg/giorno o 3600 mg/giorno) a seconda delle necessità per il trattamento del dolore.

#### Ipotensione

Deve essere somministrata per via endovenosa una soluzione iniettabile (10 mL/kg) di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) nell'arco di un'ora subito prima dell'infusione di dinutuximab. Se si verifica ipotensione questo può essere ripetuto, o può essere somministrata albumina per via endovenosa o una sacca di globuli rossi, come indicato clinicamente. Si raccomanda di somministrare anche la terapia vasopressoria se

necessario a ripristinare una adeguata pressione di perfusione.

#### Disturbi neurologici dell'occhio

Si possono verificare disturbi dell'occhio soprattutto con cicli ripetuti (vedere paragrafo 4.8). Queste alterazioni generalmente si risolvono con il tempo. I pazienti devono sottoporsi ad un esame oftalmico prima di iniziare la terapia ed essere monitorati per le alterazioni della vista.

#### Disfunzione epatica

Si raccomanda il monitoraggio regolare della funzione epatica durante l'immunoterapia con dinutuximab.

#### Infezioni sistemiche

I pazienti hanno generalmente un catetere venoso centrale in situ e, come conseguenza della ASCT precedente, hanno la probabilità di essere immunocompromessi durante la terapia, e pertanto sono a rischio di sviluppare una infezione sistemica. I pazienti non devono presentare alcuna evidenza di infezione sistemica e qualsiasi infezione identificata deve essere sotto controllo prima dell'inizio della terapia.

#### Anomalie negli esami di laboratorio

Sono state segnalate anomalie elettrolitiche nei pazienti che hanno ricevuto Unituxin (vedere paragrafo 4.8). Gli elettroliti devono essere monitorati giornalmente durante la terapia con Unituxin.

#### Sindrome emolitico uremica atipica

È stata segnalata sindrome emolitico uremica in assenza di infezione documentata e che porta a insufficienza renale, anomalie elettrolitiche, anemia e ipertensione. Devono essere intraprese misure di supporto compreso il controllo dello stato di idratazione, delle anomalie elettrolitiche, dell'ipertensione e dell'anemia.

#### Assunzione di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose. Questo significa che è essenzialmente "privo di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non può essere escluso un rischio di interazioni con medicinali usati contemporaneamente.

#### Corticosteroidi

Non è raccomandato l'uso di medicinali corticosteroidi sistemici a causa della possibile interferenza con l'immunoattivazione che è necessaria per l'azione terapeutica di dinutuximab.

#### Immunoglobulina per via endovenosa

Non è raccomandato l'uso dell'immunoglobulina per via endovenosa dopo l'ASCT. Se necessario, il suo utilizzo deve essere limitato ai primi 100 giorni dopo l'ASCT, poiché l'immunoglobulina può interferire con la citotossicità cellulare dinutuximab-dipendente. L'immunoglobulina non deve essere somministrata entro due settimane prima e una settimana dopo aver completato ciascun ciclo di Unituxin.

#### Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

#### Interazioni farmacodinamiche

Sono più probabili reazioni allergiche severe quando dinutuximab è somministrato in associazione a IL-2. Pertanto deve essere esercitata cautela quando entrambi i medicinali sono combinati (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di dinutuximab in donne in gravidanza non ci sono.



Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza ed in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Si raccomanda che le donne in età fertile usino metodi contraccettivi per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Unituxin.

#### Allattamento

L'IgG umana è nota per essere secreta nel latte materno. Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione di dinutuximab nel latte materno. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Unituxin. L'intervallo di tempo raccomandato tra l'interruzione del trattamento e l'allattamento è 6 mesi.

#### Fertilità

Gli effetti di dinutuximab sulla fertilità negli umani non sono noti. Negli animali, non sono stati condotti studi sulla fertilità; tuttavia, nei ratti maschi e femmina non sono stati osservati effetti avversi sugli organi riproduttivi (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Unituxin compromette fortemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate in quattro studi clinici (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A e DIV-NB-201) di dinutuximab in pazienti (N=984) con neuroblastoma ad alto rischio sono riassunte nella Tabella 5. Le reazioni avverse sono definite come quegli eventi avversi che si sono verificati con frequenza maggiore nel gruppo trattato con dinutuximab, GM-CSF, IL-2 e isotretinoina rispetto al gruppo di controllo trattato isotretinoina durante lo studio pivotale ANBL0032 randomizzato, controllato e che hanno una relazione meccanicistica plausibile con il trattamento con dinutuximab. I termini originariamente segnalati sono stati codificati in base ai termini preferiti (usando il Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]).

La Tabella 5 riassume le reazioni avverse al farmaco segnalate quando dinutuximab era somministrato in associazione a GM-CSF, IL-2 e isotretinoina. Poiché questo medicinale è usato in combinazione con GM-CSF, IL-2 e isotretinoina, è difficile accertare la relazione causale di ciascuna reazione avversa ad un medicinale in particolare.

Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente (in più del 30% dei pazienti) e segnalate durante gli studi sul neuroblastoma sono state ipotensione (67%), dolore (66%), ipersensibilità (56%), piressia (53%), orticaria (49%), sindrome di permeabilità capillare (45%), anemia (45%), ipokaliemia (41%), diminuzione della conta delle piastrine (40%), iponatriemia (37%), aumento della alanina aminotransferasi (35%), diminuzione della conta dei linfociti (34%) e diminuzione della conta dei neutrofili (31%). Sono anche state segnalate reazioni avverse aggiuntive caratteristiche di una risposta allergica - compresi reazione anafilattica (18%) e broncospasmo (4%).

#### Tabella degli effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate per i soggetti che hanno ricevuto dinutuximab in associazione a GM-CSF, IL-2 e isotretinoina sono riassunte nella Tabella 5. Queste reazioni avverse sono presentate secondo la classe organo-sistemica e la frequenza MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 5:** Reazioni avverse che si sono verificate durante gli studi nei pazienti con neuroblastoma ad alto rischio che ricevevano dinutuximab in associazione a GM-CSF, IL-2 e isotretinoina.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Infezione legata al dispositivo, aumento della sensibilità alle infezioni, batteriemia, enterocolite	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Neutropenia febbrile	Sindrome emolitico uremica atipica
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica, ipersensibilità	Sindrome da rilascio di citochine	Malattia da siero
Patologie endocrine			Iperitiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iponatriemia, ipocalcemia, ipofosfatemia, ipoalbuminemia, iperglicemia, diminuzione dell'appetito	Ipomagnesiemia, acidosi, ipoglicemia	
Patologie del sistema nervoso		Neuralgia, neuropatia periferica, cefalea	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, fotofobia, midriasi	Pupille ineguali
Patologie cardiache	Tachicardia (sinusale, atriale, ventricolare)		Fibrillazione atriale, aritmia ventricolare
Patologie vascolari	Sindrome di permeabilità capillare, ipotensione, ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipossia, tosse, dispnea	Broncospasmo, edema polmonare	Stridore respiratorio, edema laringeo
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea	Costipazione, emorragia digestiva inferiore	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito	Rash maculopapulare	
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria, proteinuria, ematuria	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, dolore <sup>1</sup> , edema facciale	Edema periferico, brividi, affaticamento, irritabilità, reazione nella sede dell'iniezione	
Esami diagnostici	Diminuzione della conta delle piastrine, diminuzione della conta dei linfociti, diminuzione della conta dei globuli bianchi, diminuzione della conta dei neutrofilo, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della alanina aminotransferasi	Aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della creatinina ematica, aumento di peso	Emocoltura positiva

<sup>1</sup> Include i termini preferiti dolore addominale, dolore dell'addome superiore, artralgia, dolore alla schiena, dolore alla vescica, dolore osseo, dolore toracico, dolore facciale, dolore gengivale, dolore toracico muscoloscheletrico, mialgia,

dolore al collo, neuralgia, dolore orofaringeo, dolore, dolore alle estremità e proctalgia.

#### Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Fare riferimento al paragrafo 4.2 per suggerimenti riguardanti la diminuzione della dose o l'interruzione di questo medicinale. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per le azioni da intraprendere in caso di reazioni avverse specifiche.

#### *Reazioni allergiche*

Reazioni gravi da infusione che hanno richiesto intervento urgente, compreso supporto della pressione sanguigna, terapia bronco-dilatatoria, corticosteroidi, riduzione della velocità di infusione, interruzione dell'infusione o interruzione permanente di Unituxin, comprendevano edema facciale e delle vie aeree superiori, dispnea, broncospasmo, stridore respiratorio, orticaria e ipotensione. Le reazioni da infusione si sono verificate generalmente durante o entro 24 ore dal completamento dell'infusione di Unituxin. Sono state segnalate reazioni anafilattiche/allergiche gravi nel 14% dei pazienti. A causa della sovrapposizione di segni e sintomi, in alcuni casi non è stato possibile distinguere tra reazioni di infusione e reazioni di ipersensibilità/allergiche.

#### *Sindrome di permeabilità capillare*

La sindrome da permeabilità capillare era una reazione avversa molto comune (45% dei pazienti) che si è verificata più frequentemente quando Unituxin era somministrato insieme a IL-2; questa era severa (> Grado 3) nel 14% dei pazienti.

#### *Dolore*

Il dolore si è verificato generalmente durante l'infusione di Unituxin ed è stato segnalato più comunemente come dolore addominale, dolore generalizzato, dolore alle estremità, dolore alla schiena, neuralgia, dolore toracico muscoloscheletrico ed artralgia. Il 41% dei pazienti ha sofferto di dolore forte. Devono essere somministrati analgesici, compresi oppiacei per via endovenosa, prima di ciascuna dose di Unituxin, e proseguiti fino a due ore dopo il completamento dell'infusione di Unituxin.

È stata segnalata neuropatia sensoriale periferica nel 3% dei pazienti e neuropatia motoria periferica nel 2% dei pazienti; meno dell'1% dei pazienti ha avuto neuropatia periferica grave.

#### *Anomalie temporanee degli esami di laboratorio*

Le anomalie elettrolitiche che si sono verificate in almeno il 25% dei pazienti che hanno ricevuto Unituxin comprendevano iponatriemia e ipokaliemia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. Negli studi clinici sono state somministrate dosi programmate di dinutuximab fino a 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/giorno) con un profilo di reazioni avverse simile a quello descritto nel paragrafo 4.8. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere strettamente monitorati per segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere iniziato il trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC16

## Meccanismo d'azione

Dinutuximab è un anticorpo monoclonale chimerico composto dalle regioni variabili murine a catena pesante e leggera e dalla regione costante umana per la catena pesante IgG1 e la catena leggera kappa. Dinutuximab reagisce in modo specifico con il ganglioside GD2, che è altamente espresso sulla superficie delle cellule di neuroblastoma ed espresso in quantità minima sulla superficie dei neuroni normali umani, delle fibre periferiche del dolore e dei melanociti cutanei.

## Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che dinutuximab si lega alle linee cellulari di neuroblastoma note per esprimere GD2 in vitro. Inoltre, è stato dimostrato che induce in vitro sia la citotossicità mediata da cellule dipendente da anticorpo (ADCC) che la citotossicità dipendente dal complemento. In particolare, in presenza di cellule effettrici umane, comprese le cellule mononucleari di sangue periferico (PBMC) e i granulociti da donatori umani normali, è stato dimostrato che dinutuximab media la lisi di varie linee cellulari di neuroblastoma in modo dose-dipendente. I granulociti si sono dimostrati più efficaci dei PBMC nel mediare la citotossicità delle cellule di neuroblastoma dipendente da dinutuximab, con una maggiore lisi cellulare osservata con l'aggiunta di GM-CSF. Inoltre, studi in vivo dimostrano che dinutuximab da solo o in combinazione con IL-2 può inibire parzialmente la crescita tumorale nei topi. L'aumento di ADCC in presenza di GM-CSF e IL-2 ha fornito il fondamento logico per la combinazione di queste citochine con dinutuximab negli studi clinici.

Studi non clinici dimostrano che la neurotossicità indotta da dinutuximab è verosimilmente dovuta all'induzione di allodinia meccanica, che può essere mediata dalla reattività di dinutuximab con l'antigene GD2 localizzato sulla superficie delle fibre nervose periferiche e/o mielina.

## Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio ANBL0032 era uno studio randomizzato, controllato, che ha valutato gli effetti di dinutuximab somministrato in associazione a GM-CSF, IL-2 e isotretinoina rispetto a isotretinoina da sola in soggetti con neuroblastoma ad alto rischio. Il neuroblastoma era considerato ad alto rischio in base all'età del paziente (superiore a 12 mesi) e allo stadio tumorale alla diagnosi e/o alla presenza di fattori di rischio biologici come amplificazione di MYCN.

I pazienti avevano una età compresa tra 11 mesi e 15 anni ed avevano precedentemente raggiunto almeno una risposta parziale alla chemioterapia di induzione, seguita da ASCT e radioterapia. In seguito alla ASCT, 226 soggetti sono stati assegnati in modo casuale 1:1 al braccio di terapia standard (sei cicli di isotretinoina) o al braccio di immunoterapia con dinutuximab (cinque cicli di dinutuximab in associazione a GM-CSF e IL-2 alternati; contemporaneamente a sei cicli di isotretinoina). Dinutuximab è stato somministrato ad una dose equivalente a 17,5 mg/m<sup>2</sup>/giorno nel corso di quattro giorni consecutivi (Giorni 4-7) dei Cicli 1-5. GM-CSF è stato somministrato alla dose di 250 µg/m<sup>2</sup>/giorno nei Cicli 1, 3 e 5, con un dosaggio giornaliero per 14 giorni. IL-2 è stata somministrata insieme a dinutuximab come infusione endovenosa continua per quattro giorni durante la Settimana 1 dei Cicli 2 e 4 ad una dose di 3,0 MIU/m<sup>2</sup>/giorno, e durante la Settimana 2 dei Cicli 2 e 4 alla dose di 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/giorno. Durante le ultime due settimane di ciascuno dei sei cicli, ai soggetti nei bracci di controllo e di immunoterapia con dinutuximab è stata somministrata anche isotretinoina orale alla dose di 160 mg/m<sup>2</sup>/giorno (somministrata come 80 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno).

La misura principale di efficacia era la sopravvivenza priva di eventi (EFS) valutata dallo sperimentatore, definita come tempo dalla randomizzazione al primo evento di recidiva, progressione della malattia, neoplasia maligna secondaria o morte. L'analisi primaria intent-to-treat (ITT) ha rilevato un miglioramento della EFS associato all'immunoterapia con dinutuximab più isotretinoina rispetto alla isotretinoina da sola. Le stime a 2 anni della EFS erano 66% tra i soggetti che ricevevano l'immunoterapia con dinutuximab più isotretinoina, rispetto al 48% nei soggetti che ricevevano isotretinoina da sola (log-rank test  $p = 0,033$ ), sebbene questa differenza non abbia raggiunto la significatività statistica formale in base al piano prestabilito per le analisi intermedie. Inoltre, la sopravvivenza complessiva (OS) è stata valutata con un follow-up di 3

anni dopo l'analisi EFS come endpoint secondario, con un miglioramento significativo osservato tra i soggetti ITT assegnati in maniera casuale a ricevere l'immunoterapia con dinutuximab più isotretinoina rispetto a isotretinoina da sola. Le stime a 3 anni della OS erano 80% e 67%, rispettivamente, tra i soggetti che ricevevano l'immunoterapia con dinutuximab più isotretinoina e i soggetti che ricevevano isotretinoina da sola (log-rank test  $p = 0,0165$ ). La sopravvivenza complessiva a lungo termine è stata valutata con un follow-up di 5 anni dopo l'analisi EFS ed ha continuato a dimostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti che hanno ricevuto l'immunoterapia con dinutuximab rispetto a quelli che hanno ricevuto isotretinoina da sola. Le stime a 5 anni di OS erano il 74% per la terapia con dinutuximab rispetto al 57% per isotretinoina da sola (log-rank test  $p = 0,030$ ).

Le analisi di risposta della risposta in termini di EFS e OS nei sottogruppi hanno indicato che i pazienti con malattia residua minima, iperplodia del DNA e quelli che hanno ricevuto un midollo osseo purificato possono non aver tratto beneficio dalla immunoterapia con dinutuximab.

### *Immunogenicità*

Come con tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità. I dati da 409 soggetti che hanno partecipato in vari studi sul neuroblastoma e che hanno fornito campioni per determinare gli anticorpi anti-chimerici umani (HACA), hanno dimostrato che 71 (17%) hanno sviluppato gli anticorpi di legame e 15 (4%) hanno sviluppato una risposta con anticorpi neutralizzanti. Le concentrazioni plasmatiche di dinutuximab, soprattutto ai livelli minimi, tendevano ad essere inferiori nei pazienti con HACA. Non è stata rilevata una correlazione apparente tra lo sviluppo di questi anticorpi e le reazioni allergiche.

L'incidenza della formazione di anticorpi è altamente dipendente dalla sensibilità e dalla specificità del saggio usato e, per questi motivi, il confronto dell'incidenza di anticorpi verso dinutuximab con l'incidenza di anticorpi verso altri prodotti può essere fuorviante.

### Popolazione pediatrica

L'agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Unituxin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il neuroblastoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Distribuzione

La farmacocinetica di dinutuximab è stata valutata in uno studio clinico di Unituxin in associazione a GM-CSF, IL-2 e isotretinoina. In questo studio, 27 bambini con neuroblastoma ad alto rischio (età:  $3,9 \pm 1,9$  anni) hanno ricevuto fino a 5 cicli di Unituxin  $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{giorno}$  come infusione endovenosa della durata di 10-20 ore per 4 giorni consecutivi ogni 28 giorni. La concentrazione plasmatica massima media ( $\pm$  deviazione standard) osservata dopo la quarta ora di infusione era  $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/mL}$ . In una analisi di farmacocinetica di popolazione, la media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario era stimata a 5,2 L.

### Biotrasformazione

Dinutuximab è una proteina la cui via metabolica prevista è la degradazione a piccoli peptidi e aminoacidi individuali mediante enzimi proteolitici ubiquitari. Non sono stati eseguiti studi classici di biotrasformazione.

### Eliminazione

La media geometrica della clearance era stimata a  $0,25 \text{ L/h}$  ed aumentava con le dimensioni corporee. L'emivita terminale era stimata a 10 (+6) giorni.

Una analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati clinici disponibili suggerisce che l'eliminazione di dinutuximab non è alterata dall'età, razza, genere, medicinali concomitanti (IL-2, GM-CSF)

e la presenza di sindrome di permeabilità capillare, compromissione renale o epatica. Tuttavia, la presenza di HACA sembra aumentare la clearance di dinutuximab di circa il 60%.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicologia generale

Dinutuximab (o l'anticorpo murino monoclonale 14.18) è stato somministrato a topi, conigli, ratti e cani in dosi singole o ripetute che superavano la dose usata clinicamente. Risultati degni di nota comprendevano reazioni avverse correlate al trattamento a carico del fegato nei ratti (caratterizzati da congestione centolobulare, divisione cellulare anomala, necrosi epatocellulare e fibrosi della vena pericentrale e interlobulare) che potrebbero essere collegate a disturbi circolatori e alterazioni indicative di aumento dell'ematopoiesi (alto rapporto di reticolociti e/o conte piastriniche, aumento della cellularità delle cellule ematopoietiche nel midollo osseo del femore e dello sterno e/o ematopoiesi extramidollare nel fegato e nella milza). Questi cambiamenti erano da molto leggeri a leggeri ed erano reversibili o tendevano ad essere reversibili in seguito all'interruzione della dose. Non sono stati osservati segni clinici di tossicità del SNC.

#### Safety pharmacology

Dinutuximab è stato somministrato nei macachi cinomolghi, determinando ad effetti sul sistema cardiovascolare che consistevano in moderati aumenti della pressione sanguigna (un animale su tre) e della frequenza cardiaca (due animali su tre). Non è stato osservato alcun effetto diretto sui parametri dell'elettrocardiogramma o sul sistema respiratorio.

#### Altro

Non sono stati eseguiti studi preclinici per valutare il potenziale di dinutuximab di provocare cancerogenicità genotossicità e tossicità dello sviluppo e riproduzione. Nei ratti maschi e femmina la somministrazione di dinutuximab non ha portato ad alcun effetto avverso sugli organi riproduttivi ad esposizioni che erano almeno 60 volte maggiori di quelle osservate clinicamente.

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali condotti fino ad oggi. Questi studi supportano l'attuale regime di dosaggio di dinutuximab di 17,5 mg/m<sup>2</sup>/giorno, somministrato per quattro giorni consecutivi durante cinque cicli mensili.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina  
Polisorbato 20 (E 432)  
Cloruro di sodio  
Acqua per soluzioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

#### Flaconcino integro

18 mesi

## Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (inferiore a 25°C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/procedure di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro trasparente di Tipo I con un tappo di gomma in bromobutile e un sigillo flip-off in alluminio contenente 5 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il volume esatto di Unituxin concentrato per soluzione per infusione richiesto per la dose del paziente (vedere paragrafo 4.2) deve essere iniettato in una sacca da 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %).

Il volume richiesto di dinutuximab deve essere prelevato ed iniettato in una sacca da 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %). La soluzione deve essere mescolata delicatamente per inversione.

La diluizione deve essere eseguita in condizioni asettiche. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Per il periodo di validità dopo la diluizione vedere il paragrafo 6.3. La soluzione per infusione diluita deve essere usata entro 24 ore dalla preparazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1022/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

14 Agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco



## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEL LOTTO**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEL LOTTO**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RPM)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RPM concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RPM.

Il RPM aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Descrizione	Termine
<p>Studio non-interventistico, post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS): per valutare gli esiti di sicurezza a lungo termine di dinutuximab in pazienti con neuroblastoma ad alto rischio (compreso il sistema nervoso centrale e periferico, la prevalenza di disfunzione d'organo, gli effetti a lungo termine sulla crescita e sullo sviluppo endocrino, la perdita di udito, la tossicità cardiaca e i dati di sopravvivenza) il richiedente deve condurre e presentare i risultati di un registro di sicurezza.</p> <p>Il protocollo dello studio deve essere presentato entro 3 mesi dalla decisione del CE.</p> <p>Il rapporto dello studio clinico deve essere presentato entro</p>	06/2029
<p>PASS: per meglio caratterizzate la sicurezza e l'immunogenicità di Unituxin ed il suo impatto sull'esposizione al farmaco, il richiedente deve condurre e presentare i risultati di uno studio di sicurezza.</p> <p>Il rapporto dello studio clinico deve essere presentato entro</p>	12/2018

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**