

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr **UNITUXIN**<sup>®</sup>  
Dinutuximab pour injection  
3,5 mg/mL pour injection intraveineuse

Antinéoplasique

United Therapeutics Corp.  
Research Triangle Park, NC  
27709, USA

Date d'approbation initiale :  
28 novembre 2018

Importé par :  
Unither Biotech Inc.  
Magog, QC, J1X 2B4

Numéro de contrôle de la soumission : 212066

## TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....	4
1. INDICATIONS .....	4
2 CONTRE-INDICATIONS .....	4
3 SÉRIEUSES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
4 DOSAGE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations de dosage .....	4
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.2.1 Dose recommandée .....	5
4.2.2 Prétraitement requis et lignes directrices pour le traitement de la douleur et les réactions à la perfusion.....	5
4.2.2.1 Prétraitement requis et lignes directrices pour le traitement de la douleur et les réactions à la perfusion pendant tous les traitements à l'Unituxin .....	5
4.2.2.2 Prétraitement requis et lignes directrices pour le traitement de la douleur et les réactions à la perfusion lorsque l'IL-2 est administré seul (cycles 2 et 4, jours 0 à 3) .....	6
4.2.3 Ajustements posologiques .....	6
4.3 Administration .....	8
4.4 Préparation .....	8
4.5 Omission de dose.....	8
5 SURDOSAGE .....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	9
7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS .....	9
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes en âge de procréer .....	13
7.1.2 Femmes enceintes .....	13
7.1.3 Allaitement .....	13
7.1.4 Pédiatrie .....	13
7.1.5 Gériatrie .....	13
7.1.6 Utilisation en cas d'insuffisance rénale .....	13
7.1.7 Utilisation en cas d'insuffisance hépatique.....	14
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	14
8.1 Survol des réactions indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables lors d'essais cliniques (pédiatrie) .....	14
8.3 Effets indésirables lors d'essais cliniques moins communs .....	18
8.4 Immunogénicité .....	19
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation .....	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
10.1 Mécanisme d'action .....	19
10.2 Pharmacodynamique .....	20
10.3 Pharmacocinétique .....	20

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....	21
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....		22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
14	ESSAIS CLINIQUES .....	22
14.1	Conception et données démographiques de l'essai .....	23
14.2	Résultats de l'étude .....	26
15	MICROBIOLOGIE .....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....		30

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1. INDICATIONS

P<sup>r</sup>Unituxin<sup>®</sup> (dinutuximab pour injection) est indiqué lorsqu'il est utilisé en concomitance avec un facteur stimulant les colonies de granulocyte-macrophage (FSC-GM), de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'acide 13-cis-rétinoïque (AR), pour le traitement de neuroblastomes à risque élevé chez les patients pédiatriques, qui ont au moins atteint une réponse partielle dans le cadre d'une thérapie antérieure de première ligne, multiagents et multimodale [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)].

### 2 CONTRE-INDICATIONS

P<sup>r</sup>Unituxin<sup>®</sup> (dinutuximab pour injection) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'anaphylaxie au dinutuximab, à l'IL-2, au FSC-GM, à l'AR, ou à tout excipient du médicament. Consultez la section Formes posologiques, forces, composition et emballage pour obtenir la liste complète des ingrédients.

### 3 SÉRIEUSES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Sérieuses mises en garde et précautions

##### Réactions à la perfusion

- Des réactions graves et potentiellement fatales à la perfusion sont survenues chez 26 % des patients traités par Unituxin. Administrer l'hydratation et la prémédication avec des antihistaminiques requises avant chaque perfusion d'Unituxin. Surveiller les patients de près afin de détecter la survenue d'éventuels signes ou symptômes d'une réaction jusqu'à 4 heures après la fin de chaque perfusion d'Unituxin. Interrompre immédiatement Unituxin en cas de graves réactions à la perfusion et interrompre Unituxin de manière permanente en cas d'anaphylaxie [voir [DOSAGE ET ADMINISTRATION](#) et [AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS](#)].

##### Neurotoxicité

- Unituxin provoque de graves douleurs neuropathiques. Administrer un opioïde par voie intraveineuse avant, pendant et durant les 2 heures suivant la fin de la perfusion d'Unituxin. De 2 % à 9 % des patients atteints d'un neuroblastome ont souffert d'une neuropathie périphérique sensorielle grave. Des cas de neuropathie périphérique motrice grave ont été signalés. Cesser l'utilisation en cas de douleur grave et réfractaire, de neuropathie sensorielle grave et de neuropathie périphérique motrice modérée à grave [voir [DOSAGE ET ADMINISTRATION](#) et [AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS](#)].

### 4 DOSAGE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations de dosage

- Vérifier que les patients ont des fonctions hématologiques, respiratoires, hépatiques et rénales adéquates avant de commencer chaque cycle de P<sup>r</sup>Unituxin<sup>®</sup> [voir [ESSAIS CLINIQUES](#)].

- Administrer la prémédication et l'hydratation requises avant chaque perfusion d'Unituxin [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

## 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

### 4.2.1 Dose recommandée

- La dose recommandée d'Unituxin est de 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 20 heures pendant 4 jours consécutifs pour un maximum de 5 cycles (Tableau 1 et Tableau 2) [voir [ESSAIS CLINIQUES](#) et [Administration](#)].
- Commencer la perfusion à un débit de 0,875 mg/m<sup>2</sup>/heure pendant 30 minutes. La vitesse de la perfusion peut être augmentée progressivement en fonction de la tolérance à un taux maximum de 1,75 mg/m<sup>2</sup>/heure. Suivez les instructions d'ajustement posologique en cas d'effets indésirables [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

**Tableau 1 Calendrier d'administration d'Unituxin pour les cycles 1, 3 et 5**

Jour du cycle	1 à 3	4	5	6	7	8 à 24 <sup>a</sup>
Unituxin		X	X	X	X	

<sup>a</sup> Les cycles 1, 3 et 5 durent 24 jours.

**Tableau 2 Calendrier d'administration d'Unituxin pour les cycles 2 et 4**

Jour du cycle	1 à 7	8	9	10	11	12 à 32 <sup>a</sup>
Unituxin		X	X	X	X	

<sup>a</sup> Les cycles 2, 3 et 4 durent 32 jours.

### 4.2.2 Prétraitement requis et lignes directrices pour le traitement de la douleur et les réactions à la perfusion

#### 4.2.2.1 Prétraitement requis et lignes directrices pour le traitement de la douleur et les réactions à la perfusion pendant tous les traitements à l'Unituxin

##### *Hydratation intraveineuse*

- Administrer une injection de 0,9 % de chlorure de sodium par perfusion intraveineuse pendant 1 heure avant de commencer chaque perfusion d'Unituxin.

##### *Analgésiques*

- Administrer du sulfate de morphine à 50 mcg/kg par voie intraveineuse immédiatement avant le début de la perfusion d'Unituxin, puis continuer sous forme de perfusion de sulfate de morphine à une vitesse de 20-50 mcg/kg/heure pendant et pendant 2 heures après la perfusion d'Unituxin.
- Administrer des doses intraveineuses additionnelles de 25 à 50 mcg/kg de sulfate de morphine jusqu'à toutes les 2 heures au besoin pour soulager la douleur, avec une augmentation appropriée sur le plan clinique de la perfusion de sulfate de morphine chez les patients cliniquement stables.
- D'autres contrôles de la douleur devraient être considérés au besoin. Envisager l'utilisation de fentanyl ou d'hydromorphone si le sulfate de morphine n'est pas toléré. La lidocaïne ou

la gabapentine peuvent être considérées comme co-analgésiques en association avec une perfusion de morphine.

#### *Antihistaminiques et antipyrétiques*

- Administrer un antihistaminique comme de la diphenhydramine (0,5 à 1 mg/kg; dose maximale de 50 mg) par voie intraveineuse pendant 10 à 15 minutes en commençant 20 minutes avant le début de la perfusion d'Unituxin et comme toléré toutes les 4 à 6 heures durant la perfusion d'Unituxin.
- Administrer un antipyrétique, comme l'acétaminophène (10 à 15 mg/kg; dose maximale de 650 mg), 20 minutes avant chaque perfusion d'Unituxin et toutes les 4 à 6 heures au besoin pour traiter la fièvre ou la douleur. En cas de douleur ou de fièvre persistante malgré l'acétaminophène et le sulfate de morphine, administrer de l'ibuprofène (5 à 10 mg/kg) toutes les 6 heures au besoin.

#### **4.2.2.2 Prétraitement requis et lignes directrices pour le traitement de la douleur et les réactions à la perfusion lorsque l'IL-2 est administré seul (cycles 2 et 4, jours 0 à 3)**

#### *Antihistaminiques et antipyrétiques*

- L'acétaminophène et l'ibuprofène doivent être administrés comme indiqué au point 4.2.2.1 ci-dessus. L'acétaminophène est recommandé avant l'administration d'IL-2 et toutes les six heures, 24 heures sur 24, pendant l'administration d'IL-2.
- La diphenhydramine est administrée au besoin en cas de réactions allergiques ou de nausées, selon la posologie décrite au point 4.2.2.1. Pour les nausées, il est recommandé de commencer 10 minutes avant l'IL-2 et de continuer toutes les 4 à 6 heures au besoin.

#### **4.2.3 Ajustements posologiques**

Gérer les effets indésirables par l'interruption de la perfusion, la réduction du taux de perfusion, la réduction de la dose ou l'arrêt définitif d'Unituxin (Tableau 3 et [Tableau 4](#)) [voir [AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), et [ESSAIS CLINIQUES](#)].

**Tableau 3 Effets indésirables nécessitant l'arrêt définitif d'Unituxin**

Anaphylaxie de grade 3 ou 4 ou réactions à la perfusion de grade 4
Maladie sérique de grade 3 ou 4
Douleur de grade 3 qui ne répond pas aux mesures de soutien maximal
Neuropathie sensorielle de grade 4 ou de grade 3 qui nuit aux activités quotidiennes pendant plus de 2 semaines
Neuropathie motrice périphérique de grade 2 ou plus grave
Rétention urinaire qui persiste après l'arrêt des opioïdes
Myélite transverse
Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)
Perte partielle ou totale de la vue
Hyponatrémie de grade 4 malgré la gestion appropriée des fluides
Hypokaliémie de grade 4 malgré les interventions pour remédier à la carence
Syndrome hémolytique et urémique atypique
Syndrome de fuite capillaire de grade 4 (en cas de récurrence après une réduction de dose de 50 % après une réaction de grade 4 dans le cycle précédent)

**Tableau 4 Ajustement posologique pour certains effets indésirables d'Unituxin**

<b>Réactions liées à la perfusion</b> [voir <a href="#">AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS</a> ]	
Des effets indésirables de légers à modérés, tels que des éruptions cutanées temporaires, de la fièvre, des frissons solennels et de l'urticaire localisée, qui répondent rapidement au traitement symptomatique	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Réduire le débit de perfusion d'Unituxin à 50 % du taux précédent et surveiller de près.
<i>Après la disparition des symptômes :</i>	Augmenter progressivement le débit de perfusion jusqu'à un débit maximum de 1,75 mg/m <sup>2</sup> /heure.
Des réactions indésirables sévères ou prolongées, telles que le bronchospasme léger sans autre symptôme, l'angioedème cutané qui n'affecte pas les voies aériennes	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Interrompre immédiatement la perfusion d'Unituxin
<i>Après la disparition des symptômes :</i>	Si les signes et les symptômes disparaissent rapidement, reprendre la perfusion d'Unituxin à 50 % du taux précédent et observer de près.
<i>Première récurrence :</i>	Interrompre la perfusion d'Unituxin jusqu'au lendemain. Si les symptômes disparaissent et la poursuite du traitement est justifiée, prémédicamentairement avec de l'hydrocortisone 1 mg/kg (dose maximale de 50 mg) par voie intraveineuse et administrer Unituxin à un taux de 0,875 mg/m <sup>2</sup> /heure dans une unité de soins intensifs.
<i>Seconde récurrence :</i>	Interrompre Unituxin de manière permanente.
<b>Troubles neurologiques de l'oeil</b> [voir <a href="#">AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS</a> ]	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Cesser la perfusion d'Unituxin et le cycle actuel d'Unituxin jusqu'à la disparition des symptômes.
<i>Après la disparition des symptômes :</i>	Réduire la dose d'Unituxin de 50 % pour les cycles subséquents.
<i>Dès la première récurrence ou si accompagné de problèmes visuels :</i>	Interrompre Unituxin de manière permanente.
<b>Syndrome de fuite capillaire</b> [voir <a href="#">AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS</a> ]	
Syndrome de fuite capillaire modéré à sévère, mais qui ne met pas la vie en danger	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Interrompre immédiatement la perfusion d'Unituxin
<i>Après la disparition des symptômes :</i>	Reprendre la perfusion Unituxin à 50 % du taux précédent.
Syndrome de fuite capillaire qui met la vie en danger	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Interrompre la perfusion d'Unituxin pour le cycle actuel.

<i>Après la disparition des symptômes :</i>	Reprendre la perfusion d'Unituxin à 50 % du taux précédent au cours des cycles subséquents.
<i>Première récurrence :</i>	Interrompre Unituxin de manière permanente.
<b>Hypotension<sup>a</sup> nécessitant une intervention médicale</b> [voir <a href="#">AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS</a> ]	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Interrompre la perfusion d'Unituxin
<i>Après la disparition des symptômes :</i>	Reprendre la perfusion d'Unituxin à 50 % du taux précédent. Si la pression artérielle reste stable pendant au moins 2 heures, augmenter le débit de la perfusion en fonction de la tolérance jusqu'à un débit maximum de 1,75 mg/m <sup>2</sup> /heure.
<b>Infection systémique sévère ou septicémie</b>	
<i>Déclenchement de la réaction :</i>	Interrompre Unituxin jusqu'à la résolution de l'infection, et procéder ensuite aux cycles de traitement ultérieurs.

<sup>a</sup> Hypotension symptomatique, tension artérielle systolique (TAS) moindre que la limite inférieure de la normale pour l'âge, ou TAS diminuée de plus de 15 % par rapport à la référence.

### 4.3 Administration

- Administrer Unituxin seulement par perfusion intraveineuse dilué dans 0,9 % de chlorure de sodium, USP [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)]. **Ne pas administrer Unituxin sous forme d'injection rapide ou de bolus intraveineux.**
- Une fois dilué, commencer la perfusion dans les 4 heures suivantes.

### 4.4 Préparation

- Inspecter visuellement pour détecter la présence de particules et de décoloration avant l'administration. Ne pas administrer Unituxin et jeter le flacon à usage unique si la solution est trouble, a une décoloration prononcée ou contient des particules.
- Retirer le volume requis d'Unituxin du flacon à usage unique aseptiquement et l'injecter dans un sac de 100 mL de 0,9 % de chlorure de sodium pour injection, USP. Mélanger en retournant doucement. **Ne pas agiter.**
- Jeter le contenu inutilisé du flacon.
- Conserver la solution diluée d'Unituxin au réfrigérateur (2 °C à 8 °C [36 °F à 46 °F]). **Ne pas congeler.**
- Jeter la solution diluée d'Unituxin 24 heures après la préparation.

### 4.5 Omission de dose

Sans objet

## 5 SURDOSAGE

PrUnituxin® est administré uniquement dans un cadre professionnel par des praticiens expérimentés. Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le dinutuximab pour injection durant les essais cliniques. Au cours des essais cliniques, le dinutuximab pour injection a été



administré à des doses allant jusqu'à 120 mg/m<sup>2</sup> (60 mg/m<sup>2</sup>/jour) avec un profil de sécurité similaire à celui décrit dans la rubrique **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.

En cas de surdosage, les patients devront être étroitement surveillés pour déceler d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié devra être mis en place.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 5 Formes posologiques, forces, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/Force/Composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Perfusion intraveineuse	Solution à 17,5 mg/5 mL (3,5 mg/mL) dans un flacon à usage unique	Histidine (20 mmole), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), polysorbate 20 (0,05 %), chlorure de sodium (150 mmole), eau pour injection.

PrUnituxin® est fourni dans des boîtes contenant 1 flacon.

## 7 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

*Veillez consulter l'encadré Sérieuses mises en garde et précautions au début de la Partie I : Renseignements pour les professionnels de la santé concernant les réactions à la perfusion et la neurotoxicité.*

### Général

#### Graves réactions à la perfusion

De graves réactions allergiques à la perfusion, notamment l'anaphylaxie et la maladie sérique nécessitant une intervention en urgence, y compris la mise en œuvre d'un traitement pour maintenir la pression artérielle, d'un traitement bronchodilatateur, d'une corticothérapie, d'une diminution du débit de perfusion, d'une interruption de la perfusion ou d'un arrêt définitif de PrUnituxin® ont été signalées. Ces réactions incluent des œdèmes faciaux et des voies aériennes supérieures, de la dyspnée, des bronchospasmes, du stridor, de l'urticaire et de l'hypotension. Ces réactions à la perfusion surviennent généralement au cours de la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la perfusion d'Unituxin. En raison de la similitude des signes et symptômes, il n'a pas été possible, dans certains cas, de distinguer une réaction à la perfusion d'une réaction d'hypersensibilité.

Dans l'étude DIV-NB-301, de sévères réactions à la perfusion (grade 3 ou 4) se sont produites chez 35 (26 %) patients dans le groupe Unituxin/acide 13-cis-rétinoïque (AR) par rapport au 1 (1 %) patient recevant de l'AR seulement. De l'urticaire sévère est survenue chez 17 (13 %) patients du groupe Unituxin/AR, mais n'est pas survenue dans le groupe AR. Les réactions indésirables graves correspondant à l'anaphylaxie et entraînant l'arrêt définitif d'Unituxin se sont produites chez 2 (1 %) patients du groupe Unituxin/AR. En outre, 1 (0,1 %) patient a eu de multiples arrêts cardiaques et est décédé dans les 24 heures après avoir reçu Unituxin dans le cadre de l'étude DIV-NB-302.

Avant chaque dose d'Unituxin, administrer l'hydratation intraveineuse requise et la prémédication par des antihistaminiques, des analgésiques et des antipyrétiques [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)]. Surveiller les patients de près afin de détecter la survenue d'éventuels signes ou symptômes d'une réaction jusqu'à 4 heures après la fin de chaque perfusion d'Unituxin dans un lieu où les médicaments et les équipements de réanimation cardiopulmonaire sont disponibles.

Pour les réactions légères à modérées à la perfusion, tels que des éruptions cutanées temporaires, de la fièvre, des frissons solennels, et de l'urticaire localisée qui répondent rapidement aux antihistaminiques ou aux antipyrétiques, diminuer le débit de perfusion d'Unituxin et surveiller de près. Interrompre immédiatement la perfusion d'Unituxin ou arrêter définitivement Unituxin et établir une gestion de soutien pour les réactions graves ou prolongées liées à la perfusion. Arrêter définitivement Unituxin et établir une gestion de soutien pour les réactions liées à la perfusion qui mettent la vie en danger [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

### Syndrome de fuite capillaire

Dans l'étude DIV-NB-301, des cas sévères (grade 3 à 5) de syndrome de fuite capillaire se sont produits chez 31 (23 %) patients du groupe Unituxin/AR et chez aucun des patients traités avec l'AR seulement. En outre, le syndrome de fuite capillaire a été signalé comme une réaction indésirable grave chez 9 (6 %) patients du groupe Unituxin/AR et chez aucun des patients traités avec l'AR seulement. Interrompre immédiatement la perfusion d'Unituxin ou arrêter définitivement Unituxin et établir une gestion de soutien pour les patients présentant un syndrome de fuite capillaire symptomatique ou sévère [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)]. Le syndrome de fuite capillaire est plus probable lorsque Unituxin est administré en association avec l'interleukine-2 (IL-2). Il est recommandé d'administrer de la métolazone par voie orale ou du furosémide par voie intraveineuse toutes les 6 à 12 heures si nécessaire. Une oxygénothérapie, une assistance respiratoire et un traitement de substitution de l'albumine seront utilisés si nécessaires selon la réponse clinique.

### Douleur

Dans l'étude DIV-NB-301, 114 (85 %) des patients traités dans le groupe Unituxin/AR ont éprouvé de la douleur malgré le prétraitement avec des analgésiques, dont la perfusion au sulfate de morphine. Des douleurs sévères (grade 3) se sont produites chez 68 (51 %) patients du groupe Unituxin/AR par rapport à 5 (5 %) patients du groupe AR. Généralement, la douleur est survenue pendant le traitement par Unituxin et a été le plus souvent signalée comme une douleur abdominale, une douleur généralisée, une douleur des extrémités, une douleur dorsale, une névralgie, une douleur musculosquelettique du thorax, et une arthralgie.

Prémédicament avec des analgésiques, y compris des opioïdes par voie intraveineuse, avant chaque dose d'Unituxin et continuer les analgésiques jusqu'à 2 heures après l'achèvement de la perfusion d'Unituxin [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

En cas de douleurs sévères, le débit de perfusion d'Unituxin devra être diminué à 0,875 mg/m<sup>2</sup>/heure. Cesser l'Unituxin si la douleur n'est pas suffisamment contrôlée malgré la réduction du débit de perfusion et l'établissement de mesures de soutien maximal [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

## **Cardiovasculaire**

### Hypotension

Dans l'étude DIV-NB-301, une hypotension sévère (grade 3 ou 4) est survenue chez 22 (16 %) patients du groupe Unituxin/AR par rapport à l'absence de cas dans le groupe AR.

Avant chaque perfusion d'Unituxin, administrer l'hydratation intraveineuse requise. Surveiller de près la tension artérielle pendant le traitement par Unituxin. Interrompre immédiatement la perfusion d'Unituxin ou arrêter Unituxin et établir une gestion de soutien pour les patients ayant une hypotension symptomatique, une tension artérielle systolique (TAS) moindre que la limite inférieure de la normale pour l'âge, ou une TAS diminuée de plus de 15 % par rapport à la référence [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

## **Endocrinien et métabolisme**

### Anomalies électrolytiques

Des anomalies électrolytiques, dont de l'hyponatrémie, de l'hypokaliémie et de l'hypocalcémie ont été signalées chez au moins 25 % des patients qui ont reçu Unituxin/AR. Des cas sévères (grade 3 ou 4) d'hypokaliémie et d'hyponatrémie ont été observés respectivement chez 37 % et 23 % des patients dans le groupe Unituxin/AR, comparativement à 2 % et 4 % chez les patients dans le groupe AR. Dans l'étude d'un anticorps anti-GD2 associé menée auprès de 12 patients adultes atteints de mélanome métastatique, 2 (13 %) patients ont développé un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique entraînant de graves cas d'hyponatrémie. Surveiller quotidiennement les électrolytes sériques au cours du traitement par Unituxin.

### **Troubles neurologiques**

#### Myélite transverse

La myélite transverse est survenue chez des patients traités par Unituxin. Évaluer sans délai tout patient présentant des signes ou des symptômes de myélite transverse, comme une faiblesse, une paresthésie, une perte sensorielle ou de l'incontinence. Arrêter définitivement Unituxin chez les patients qui développent une myélite transverse [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)].

#### Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Le syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) est survenu chez des patients traités avec Unituxin. Établir un traitement médical approprié et arrêter définitivement Unituxin chez les patients présentant des signes et symptômes du SLPR (par exemple, de graves maux de tête, de l'hypertension, des troubles visuels, une léthargie ou des crises) [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)].

#### Neuropathie périphérique

Dans l'étude DIV-NB-301, une neuropathie périphérique sensorielle sévère (grade 3) est survenue chez 2 (1 %) patients et une neuropathie périphérique motrice sévère est survenue chez 2 (1 %) patients du groupe Unituxin/AR. Aucun des patients traités avec l'AR seulement n'a présenté une neuropathie périphérique sévère. La durée et la réversibilité de la neuropathie périphérique survenues dans l'étude DIV-NB-301 n'ont pas été documentées. Dans l'étude DIV-NB-303, aucun patient n'a présenté de neuropathie périphérique motrice. Parmi les 9 (9 %) patients ayant présenté une neuropathie périphérique sensorielle d'une quelconque gravité, la durée médiane (min, max) de la neuropathie périphérique sensorielle a été de 9 (3,163) jours.

Dans l'étude d'un anticorps anti-GD2 associé menée auprès de 12 patients adultes atteints de mélanome métastatique, 2 (13 %) patients ont développé une neuropathie motrice sévère. Un patient a développé une faiblesse des membres inférieurs et une incapacité à se déplacer qui a persisté pendant environ 6 semaines. Un autre patient a développé une grave faiblesse des membres inférieurs ayant provoqué une incapacité à se déplacer sans assistance qui a duré

environ 16 semaines, et une vessie neurogène qui a duré environ 3 semaines. La résolution complète de la neuropathie motrice n'a pas été documentée dans ce cas.

Interrompre définitivement Unituxin chez les patients atteints de neuropathie périphérique motrice de grade 2 ou plus, de neuropathie sensorielle de grade 3 qui nuit aux activités quotidiennes pendant plus de 2 semaines, ou de neuropathie sensorielle de grade 4 [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

## **Troubles oculaires**

### Troubles neurologiques de l'oeil

Des troubles neurologiques de l'oeil subis par 2 patients ou plus traités par Unituxin dans le cadre des études DIV-NB-301, DIV-NB-302, ou DIV-NB-303 incluent la vision trouble, la photophobie, la mydriase, les pupilles fixes ou inégales, des troubles du nerf optique, un affaissement des paupières, et un œdème papillaire.

Dans l'étude DIV-NB-301, 3 (2 %) patients du groupe Unituxin/AR ont présenté une vision trouble, par rapport à l'absence de cas dans le groupe AR. La diplopie, la mydriase, et l'inégalité de la taille de la pupille sont survenues chez 1 patient dans chaque groupe Unituxin/AR, par rapport à l'absence de cas dans le groupe AR. La durée des troubles oculaires survenus dans le cadre de l'étude DIV-NB-301 n'était pas documentée. Dans l'étude DIV-NB-303, les troubles oculaires sont survenus chez 16 patients (15 %), et la résolution des troubles oculaires n'a pas été documentée chez 3 (3 %) patients. Parmi les cas de résolution documentée, la durée médiane (min., max.) des troubles oculaires était de 4 jours (0, 221 jours).

Interrompre la perfusion d'Unituxin chez les patients souffrant d'une pupille dilatée persistante avec de faibles réflexes à la lumière ou d'autres troubles oculaires. Cesser le cycle actuel d'Unituxin. Dès la disparition des symptômes, si la poursuite du traitement par Unituxin est justifiée, diminuer la dose de perfusion d'Unituxin de 50 % pour les cycles futurs. Interrompre définitivement l'Unituxin chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'un trouble oculaire suite à une réduction de la dose et chez les patients qui éprouvent une perte de vision [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

## **Insuffisance rénale**

### Syndrome hémolytique et urémique atypique

Le syndrome hémolytique et urémique en absence d'infection documentée et entraînant une insuffisance rénale, des anomalies électrolytiques, de l'anémie et de l'hypertension est apparu chez 2 patients participant à l'étude DIV-NB-302 suite à la réception du premier cycle d'Unituxin. Le syndrome hémolytique et urémique atypique est réapparu après la reprise du traitement par Unituxin chez 1 patient. Interrompre définitivement Unituxin et établir une gestion de soutien pour les patients présentant des signes de syndrome hémolytique et urémique.

### Rétention urinaire prolongée

La rétention urinaire qui persiste pendant quelques semaines à quelques mois après l'arrêt des opioïdes est survenue chez des patients traités par Unituxin. Interrompre définitivement Unituxin chez les patients atteints d'une rétention urinaire qui n'a pas été résolue après l'arrêt des opioïdes [voir [Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)].

## **Santé sexuelle : reproduction, fonction, fertilité**

### Toxicité pour l'embryon et le fœtus

En raison de son mécanisme d'action, Unituxin peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus.

Informez les femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 mois après la dernière dose d'Unituxin [voir [Populations particulières](#) et [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)].

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes en âge de procréer**

Unituxin peut nuire au fœtus. Informez les femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant deux mois après la dernière dose d'Unituxin.

### **7.1.2 Femmes enceintes**

En raison de son mécanisme d'action, PrUnituxin® peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte [voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)]. Il n'existe pas d'études chez la femme enceinte et pas d'études sur la reproduction chez les animaux pour documenter le risque associé au médicament. Les anticorps monoclonaux sont transportés à travers le placenta de façon linéaire pendant la progression de la grossesse, la plus grande quantité étant transférée durant le troisième trimestre. Informez les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Le risque lié aux malformations congénitales majeures et à la fausse couche chez la population indiquée n'est pas connu. Cependant, le risque d'anomalies congénitales majeures chez la population générale est d'environ 4 % et le risque de mortinaissances est < 1 % au Canada.

### **7.1.3 Allaitement**

Il n'y a pas de renseignements sur la présence de dinutuximab dans le lait maternel, sur les effets du médicament sur l'enfant nourri au sein, ou sur les effets du médicament sur la production de lait maternel. Cependant, l'immunoglobuline G (IgG) est présente dans le lait maternel humain. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez un nourrisson nourri au sein, il faut conseiller à une femme qui allaite d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Unituxin.

### **7.1.4 Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité d'Unituxin dans le cadre d'une thérapie multi-agents et multimodale ont été établies chez des patients pédiatriques atteints de neuroblastome à haut risque. Voir les sections [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), et [ESSAIS CLINIQUES](#) pour obtenir les renseignements concernant les preuves justificatives.

### **7.1.5 Gériatrie**

L'innocuité et l'efficacité d'Unituxin chez les patients âgés n'ont pas été établies.

### **7.1.6 Utilisation en cas d'insuffisance rénale**

Unituxin n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### 7.1.7 Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

Unituxin n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

## 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### 8.1 Survol des réactions indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à PrUnituxin® à la dose et selon le calendrier recommandés de 1021 patients atteints d'un neuroblastome à haut risque inscrits à un essai ouvert et randomisé (étude DIV-NB-301) ou à des essais cliniques uniques (études DIV-NB-302 et DIV-NB-303). Avant leur inscription, les patients ont reçu un traitement consistant en une chimiothérapie d'induction par association, la résection chirurgicale maximale possible, une chimiothérapie myéloablative de consolidation suivie d'une greffe de cellules souches autologues, et de radiothérapie à la maladie résiduelle des tissus mous. Les patients ont reçu Unituxin en combinaison avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR. Le traitement a commencé dans les 95 jours qui ont suivi la greffe de cellules souches autologues dans l'étude DIV-NB-301, dans les 210 jours qui ont suivi la greffe de cellules souches autologues dans l'étude DIV-NB-302, et dans les 110 jours qui ont suivi la greffe de cellules souches autologues dans l'étude DIV-NB-303.

Unituxin a été associé à des effets neurologiques indésirables que l'on pense être le résultat de la liaison au GD2 n'étant pas situé à l'emplacement de la tumeur (voir Mises en garde et précautions aux fins d'orientation). La plupart de ces effets indésirables, y compris la myélite transverse, cessent après l'arrêt d'Unituxin et l'instauration d'un traitement médical approprié.

### 8.2 Effets indésirables lors d'essais cliniques (pédiatrie)

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables issus des essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

#### Étude DIV-NB-301

Dans une étude randomisée, ouverte et multicentrique (DIV-NB-301), 134 patients ont reçu le dinutuximab pour injection en combinaison avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR (groupe Unituxin/AR), y compris 109 patients randomisés et 25 patients avec maladie résiduelle prouvée par biopsie qui ont été affectés de façon non aléatoire pour recevoir le dinutuximab pour injection. Un total de 106 patients randomisés ont reçu l'AR seulement (groupe AR) [voir [DOSAGE ET ADMINISTRATION](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)]. Les patients avaient un âge médian de 3,8 ans au moment de l'inscription (plage : de 0,94 à 15,3 ans), et étaient surtout de sexe masculin (60 %) et de race blanche (82 %). Dans l'étude DIV-NB-301, les effets indésirables de grade 3 ou de gravité plus importante ont été recueillis de façon exhaustive, mais les effets indésirables de grade 1 ou 2 ont été recueillis de façon sporadique et les données de laboratoire n'ont pas été recueillies de manière exhaustive.

Environ 71 % des patients du groupe Unituxin/AR et 77 % des patients du groupe AR ont terminé le traitement planifié. La raison la plus commune de l'arrêt prématuré du traitement à l'étude était les réactions indésirables dans le groupe Unituxin/AR (19 %) et les maladies progressives (17 %) dans le groupe AR.

Les effets indésirables des médicaments ( $\geq 25\%$ ) les plus courants dans le groupe Unituxin/AR ont été : la douleur, la pyrexie, la thrombocytopénie, la lymphopénie, les réactions à la perfusion, l'hypotension, l'hyponatrémie, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'anémie, les vomissements, la diarrhée, l'hypokaliémie, le syndrome de fuite capillaire, la neutropénie, l'urticaire, l'hypoalbuminémie, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase et l'hypocalcémie. Les réactions indésirables graves les plus communes ( $\geq 5\%$ ) dans le groupe Unituxin/AR ont été les infections, les réactions à la perfusion, l'hypokaliémie, l'hypotension, la douleur, la fièvre et le syndrome de fuite capillaire.

### Étude DIV-NB-302

L'étude DIV-NB-302 était une étude unique et multicentrique à accès étendu auquel ont participé des patients atteints d'un neuroblastome à haut risque (N = 783). Le profil des effets indésirables du dinutuximab dans l'étude DIV-NB-302 a été similaire à celui observé dans l'étude DIV-NB-301.

### Étude DIV-NB-303

L'étude DIV-NB-303 était une étude d'innocuité multicentrique et unique du dinutuximab pour injection en combinaison avec le FSC-GM, l'IL-2 et l'AR. Dans l'étude DIV-NB-303, les effets indésirables de la totalité des grades et des données de laboratoire pour les critères communs de terminologie pour les réactions indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ou CTCAE) ont été recueillis de façon systématique et exhaustive. Des 104 patients recrutés et traités dans l'étude DIV-NB-303, 77 % ont terminé le traitement de l'étude. En général, le profil des effets indésirables du dinutuximab observé dans l'étude DIV-NB-303 était similaire à celui observé dans les études DIV-NB-301 et DIV-NB-302. Les réactions indésirables suivantes n'ayant pas été signalées dans l'étude DIV-NB-301 ont été signalées chez au moins 10 % des patients de l'étude DIV-NB-303 : congestion nasale (20 %) et sifflement (15 %).

Le [Tableau 6](#) énumère les effets indésirables, y compris les valeurs de laboratoire, signalés chez au moins 2 % des patients de l'étude DIV-NB-301.

**Tableau 6 Effets indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets dans le groupe ayant reçu du dinutuximab**

Réactions indésirables	Groupe de contrôle DIV-NB-301 Aléatoire (N = 108) %	Groupe ayant reçu du dinutuximab DIV-NB-301 Aléatoire (N = 141) %
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	21,3	53,9
Neutropénie fébrile	0	3,5
<b>Troubles cardiaques</b>		
Tachycardie sinusale	0	15,6
Tachycardie	0,9	9,2
Tachycardie supraventriculaire	0	2,1
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Déficiences auditives	5,6	5,7
<b>Troubles endocriniens</b>		
Hypothyroïdie	1,9	3,5
Hyperthyroïdie	0	2,8

Réactions indésirables	Groupe de contrôle DIV-NB-301 Aléatoire (N = 108) %	Groupe ayant reçu du dinutuximab DIV-NB-301 Aléatoire (N = 141) %
<b>Troubles de la vue</b>		
Vision floue	0	2,1
Photophobie	1,9	2,8
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	8,3	57,4
Vomissements	18,5	43,3
Diarrhée	14,8	44,0
Nausée	2,8	9,9
Constipation	1,9	7,1
Chéilite	3,7	4,3
Douleur abdominale supérieure	0,9	4,3
Stomatite	0,9	3,5
Hémorragie gastro-intestinale inférieure	0	2,1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fièvre	26,9	73,0
Douleur	5,6	51,8
Œdème du visage	0	12,1
Fatigue	1,9	6,4
Irritabilité	0	4,3
Œdème périphérique	0	6,4
Frissons	0	7,8
Réaction au site de l'injection	0	4,3
Œdème	0	6,4
Douleur thoracique non cardiaque	0	4,3
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité	7,4	56,7
Réaction anaphylactique	0,9	26,2
Syndrome de libération de cytokine	0	4,3
<b>Infections et infestations</b>		
Infection liée à un appareil	10,2	17,7
Susceptibilité accrue aux infections	5,6	9,9
Infection entérocolite	1,9	7,1
Infection des voies urinaires	2,8	2,8
Bactériémie à staphylocoque	3,7	10,6
Infection des voies respiratoires supérieures	2,8	2,1
Infection pulmonaire	1,9	2,1
Otite moyenne	1,9	3,5
Bactériémie	0,9	2,1
Infection à bacilles	0,9	3,5
Bactériémie à <i>Klebsiella</i>	0,9	3,5
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	0,9	2,1
Zona	0,9	3,5
Bactériémie à streptocoque	0	2,1
Ostéomyélite	0	2,1



<b>Réactions indésirables</b>	<b>Groupe de contrôle DIV-NB-301 Aléatoire (N = 108) %</b>	<b>Groupe ayant reçu du dinutuximab DIV-NB-301 Aléatoire (N = 141) %</b>
Infection de plaie	0	2,1
Infection des voies urinaires à <i>Escherichia</i>	0	2,1
<b>Investigations</b>		
Diminution du nombre de plaquettes	40,7	66,0
Diminution du nombre de lymphocytes	35,2	67,4
Augmentation de l'alanine aminotransférase	30,6	53,9
Diminution du nombre de globules blancs	14,8	37,6
Diminution du nombre de neutrophiles	15,7	41,8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	6,5	27,0
Augmentation de la gammaglutamyle transpeptidase	0	4,3
Augmentation de poids	0	10,6
Augmentation de la créatinine sanguine	5,6	14,9
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	6,5	6,4
Augmentation de la bilirubine sanguine	4,6	8,5
Perte de poids	0	2,8
Hémoculture positive	0,9	2,8
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoalbuminémie	2,8	34,0
Hyponatrémie	12,0	56,7
Hypokaliémie	4,6	43,3
Hypocalcémie	0	25,5
Hypertriglycémie	11,1	17,0
Hyperglycémie	3,7	18,4
Hypophosphatémie	2,8	20,6
Diminution de l'appétit	4,6	14,9
Hypomagnésémie	0,9	12,1
Hyperkaliémie	3,7	5,7
Hypoglycémie	0	3,5
Hypercalcémie	7,4	7,8
Acidose	0	5,7
Hypermagnésémie	0,9	3,5
Déshydratation	1,9	3,5
Hypernatrémie	0,9	2,8
<b>Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif</b>		
Douleurs aux extrémités	3,7	17,0
Maux de dos	0,9	12,1
Cervicalgie	0	4,3
Douleur thoracique musculosquelettique	1,9	7,8

Réactions indésirables	Groupe de contrôle DIV-NB-301 Aléatoire (N = 108) %	Groupe ayant reçu du dinutuximab DIV-NB-301 Aléatoire (N = 141) %
Myalgie	0,9	4,3
Arthralgie	1,9	6,4
Ostéalgie	0,9	4,3
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Névrалgie	0	9,2
Maux de tête	3,7	7,8
Neuropathie périphérique sensorielle	0,9	7,1
Neuropathie périphérique motrice	3,7	6,4
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Agitation	1,9	4,3
Trouble psychotique	0	2,1
Humeur euphorique	0	2,1
<b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>		
Protéinurie	2,8	14,9
Hématurie	0,9	7,8
Rétention urinaire	0	7,1
Obstruction des voies urinaires	0	2,1
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Hypoxie	1,9	26,2
Toux	1,9	9,9
Dyspnée	0,9	5,7
Bronchospasme	0	5,0
Douleur oropharyngée	0	3,5
Rhinite allergique	0,9	2,1
Épistaxis	3,7	2,8
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Urticaire	2,8	44,7
Prurit	0,9	10,6
Peau sèche	14,8	16,3
Éruption papuleuse	4,6	8,5
Érythème polymorphe	5,6	5,0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypotension	2,8	63,1
Syndrome de fuite capillaire	0,9	41,8
Hypertension	6,5	13,5
Bouffées vasomotrices	0	2,1

### 8.3 Effets indésirables lors d'essais cliniques moins communs

Les événements suivants se produisent avec une fréquence inférieure au seuil d'effets indésirables communs et très fréquents (<2 %) :

- Système sanguin et lymphatique : Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Yeux : Mydriase, pupilles inégales
- Système immunitaire : Maladie sérique
- Infections et infestations : Septicémie

- Système nerveux/neurologique : Myélite, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible
- Les hémorragies incluant les hémorragies gastro-intestinales ou gastriques, hématochézies, hémorragies rectales, hématomèses, hémorragies gastro-intestinales supérieures, hémorragies de l'appareil urinaire, hémorragies rénales, hémorragies des voies respiratoires, coagulation intravasculaire disséminée et hémorragie au site du cathéter

#### **8.4 Immunogénicité**

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, les patients traités au dinutuximab sont susceptibles de développer des anticorps anti-médicaments. Dans les études cliniques menées auprès de patients pédiatriques traités au dinutuximab, 68 des 414 patients (16,4 %) ont obtenu des résultats positifs pour des anticorps liants anti-dinutuximab et 38 des 414 (9,24 %) ont obtenu des résultats positifs pour des anticorps neutralisants. Les concentrations plasmatiques de dinutuximab, notamment les concentrations résiduelles, avaient tendance à être inférieures chez les patients avec anticorps humains anti-chimériques (AHAC). En l'absence de données suffisantes, aucune allégation ne peut être faite quant à la corrélation entre la détection de ces anticorps et les réactions allergiques.

L'incidence de la formation d'anticorps dépend en grande partie de la sensibilité et de la spécificité du dosage, c'est pourquoi la comparaison entre l'incidence des anticorps au dinutuximab et l'incidence des anticorps à d'autres produits peut être trompeuse.

#### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation**

En plus des effets indésirables graves traités dans les sections précédentes, les effets indésirables suivants ont été identifiés après l'homologation d'Unituxin. Parce que ces effets sont déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- Neurotoxicité, y compris la myélite transverse

### **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le dinutuximab.

### **10 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **10.1 Mécanisme d'action**

Le dinutuximab se lie au glycolipide GD2. Ce glycolipide est exprimé sur les cellules de neuroblastome et sur les cellules normales d'origine neuroectodermique, y compris le système nerveux central et les nerfs périphériques. Le dinutuximab se lie à la surface des cellules GD2 et induit la lyse des cellules exprimant le GD2 par l'entremise de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA) et de cytotoxicité dépendant du complément (CDC).

Cette liaison aux cellules normales d'origine neuroectodermique a été proposée pour expliquer la douleur et la neurotoxicité observées en clinique. Les études non cliniques suggèrent que la douleur neuropathique causée par le dinutuximab est provoquée par la liaison de l'anticorps à l'antigène GD2 situé sur la surface de la myéline et des fibres nerveuses périphériques et l'induction subséquente du CDC et de l'activité de la CCDA.

## 10.2 Pharmacodynamique

Des études non cliniques ont démontré que la neurotoxicité induite par le dinutuximab est probablement due à l'induction d'une allodynie mécanique pouvant être médiée par la réactivité du dinutuximab avec l'antigène GD2 situé à la surface des fibres nerveuses périphériques, de la myéline ou des deux.

Les effets indésirables graves sont plus susceptibles de se produire lorsque le dinutuximab est administré en association avec l'IL-2. Par conséquent, l'association des deux médicaments doit être réalisée avec prudence.

Des événements cardiovasculaires, y compris une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, ont été observés dans les études cliniques; toutefois, aucun effet sur l'intervalle QTc ou d'autres paramètres de surveillance cardiaque n'a été identifié dans la sous-étude cardiovasculaire du DIV-NB-302.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 7 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques d'Unituxin chez les patients pédiatriques atteints d'un neuroblastome à risque élevé**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b>	<b>CL</b>	<b>Vd</b>
Dose multiple moyenne	11,45 µg/mL	74,72 h	197,5 h	1822 µg.h/mL	0,026 L/h	7,2 L

**Absorption** : Aucune étude officielle sur le métabolisme n'a été réalisée. L'absorption est réputée correspondre à 100 % de la dose administrée.

**Distribution** : Les propriétés pharmacocinétiques du dinutuximab ont été évaluées par une analyse pharmacocinétique sans séparation dans le cadre d'une étude clinique avec <sup>P</sup>Unituxin<sup>®</sup> associé à du FSC-GM, de l'IL-2 et de l'AR. Dans cette étude, 27 enfants présentant un neuroblastome à haut risque (âge : 3,9±1,9 ans) ont reçu jusqu'à 5 cycles d'Unituxin de 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour par perfusion intraveineuse sur 10 à 20 heures pendant 4 jours consécutifs, tous les 28 jours. La concentration plasmatique maximale observée de dinutuximab (C<sub>max</sub>) était de 11,45 mcg/mL (20 %, coefficient de variation [CV]). Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (Vd<sub>ss</sub>) était de 7,2 L (56 %).

**Métabolisme** : Le dinutuximab est une protéine dont la voie métabolique prévue est la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques ubiquistes. Aucune étude classique de biotransformation n'a été réalisée.

**Élimination** : La clairance était de 0,026 L/heure (0,63 L/jour) et augmentait avec la taille du corps. La demi-vie terminale était de 197,5 heures (8,23 jours). Une analyse covariable avec une analyse pharmacocinétique de la population effectuée à partir de toutes les données cliniques disponibles suggère que l'élimination du dinutuximab n'est pas modifiée par l'âge, l'origine ethnique, le sexe, les médicaments (IL-2, FSC-GM) et par la présence d'un syndrome de fuite capillaire ou d'une insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, la présence d'AHAC semble augmenter d'environ 60 % le paramètre de clairance dans le modèle du dinutuximab.

### Populations et conditions particulières

**Pédiatrie** : [voir [Pédiatrie](#)]

**Gériatrie** : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur des patients âgés [voir [Gériatrie](#)].

**Grossesse et allaitement** : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur des patientes qui étaient enceintes ou qui allaitaient [voir [Femmes enceintes](#) et [Allaitement](#)].

**Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur des patients présentant une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur des patients ayant une insuffisance rénale.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Entreposer les flacons de PrUnituxin® au réfrigérateur à 2 °C à 8 °C (36 °F à 46 °F) jusqu'au moment de l'utilisation. **NE PAS CONGELER OU SECOUER** le flacon. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Jeter le contenu inutilisé du flacon.

Conserver la solution diluée d'Unituxin au réfrigérateur (2 °C à 8 °C [36 °F à 46 °F]). Jeter la solution diluée d'Unituxin 24 heures après la préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éviter le contact avec la peau ou les yeux. En cas de contact avec la peau, laver immédiatement la zone affectée avec du savon et de l'eau et contacter un médecin. En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement les yeux avec de grandes quantités d'eau et contacter un médecin.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Dinutuximab

Nom chimique : immunoglobuline G1, anti-(ganglioside GD2) (mus musculus-humain chaîne lourde de l'anticorps monoclonal ch14.18), disulfure avec mus musculus-humain chaîne légère monoclonale ch14.18, dimère

Formule moléculaire et poids moléculaire : Le poids moléculaire du dinutuximab est de l'ordre de 147 625 d à 150 744 d.

Formule structurelle : La chaîne lourde contient 443 acides aminés et 1 site de glycosylation (Asn 293), poids moléculaire 49750 d à 50 075,4 d. La chaîne légère contient 220 acides aminés et a un poids moléculaire de 24 070,9 d.

Propriétés physicochimiques : Le dinutuximab est un anticorps monoclonal (AcM) chimérique glycosylé IgG1 humain/souris, produit dans une cellule de myélome murin (cellule hybridome SP2/0). Il incorpore des régions constantes humaines pour la chaîne lourde IgG1 et la chaîne légère kappa, ainsi que les régions variables murines ciblées spécifiquement contre le disialoganglioside humain (GD2) auquel se lie le dinutuximab. Le dinutuximab est un liquide clair, incolore ou légèrement opalescent.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de <sup>Pr</sup>Unituxin® ont été évaluées dans une étude randomisée, ouverte et multicentrique menée auprès de patients pédiatriques atteints d'un neuroblastome à haut risque (étude DIV-NB-301). Avant leur inscription, tous les patients avaient reçu un traitement consistant en une chimiothérapie d'induction par association, la résection chirurgicale maximale possible, une chimiothérapie de consolidation myéloablative suivie d'une greffe de cellules souches autologues, et de la radiothérapie à la maladie résiduelle des tissus mous. Les patients ont été randomisés entre le jour 50 et le jour 77 suivant la greffe de cellules souches autologues.

## 14.1 Conception et données démographiques de l'essai

**Tableau 8 Récapitulatif des données démographiques des patients pour les essais cliniques pivots et complémentaires principaux en pédiatrie**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen en années (plage en années)
DIV-NB-301 (ANBL-0032)	Étude randomisée de phase III d'anticorps chimérique 14.18 (dinutuximab) pour les neuroblastomes à haut risque suivant un traitement myéloablatif et la préservation de cellules souches autologues	Dinutuximab pour injection : 25 mg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse pendant 5 à 20 heures x 4 jours, cycles 1 à 5 FSC-GM : 250 µg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée pendant 2 heures x 14 jours, cycles 1, 3 et 5 IL-2 : jusqu'à 4,5 MUI/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse x 8 jours, cycles 2 et 4 AR : 80 mg/m <sup>2</sup> /dose orale deux fois par jour x 14 jours, cycles 1 à 6	Neuroblastome : 251 inscrits, 226 randomisés, dont 113 ont été affectés à l'immunothérapie avec le dinutuximab + l'AR, 113 étaient affectés à l'AR seulement, et 25 étaient affectés de façon non aléatoire à l'immunothérapie avec le dinutuximab (en date du 13 janvier 2009, date à laquelle les données ont cessé d'être prises en compte)	4,3 (0,94 à 15,29)
DIV-NB-302 (ANBL-0032)	Étude ouverte et non randomisée, d'innocuité et d'efficacité du dinutuximab pour injection + FSC-GM+ IL-2 + AR chez les patients atteints de neuroblastome	Dinutuximab pour injection : 25 mg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse pendant 10 à 20 heures x 4 jours, cycles 1 à 5 FSC-GM : 250 µg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée pendant 2 heures x 14 jours, cycles 1, 3 et 5 IL-2 : jusqu'à 4,5 MUI/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse x 8 jours, cycles 2 et 4 AR : 80 mg/m <sup>2</sup> /dose orale deux fois par jour x 14 jours, cycles 1 à 6	838 sujets inscrits selon la date limite des données à partir du 31 décembre 2013.	4,5 (0,75 à 29,4)
DIV-NB-303 (ANBL-0931)	Étude ouverte d'innocuité du dinutuximab pour injection + FSC-GM+ IL-2 + AR chez les patients atteints de neuroblastome	Dinutuximab pour injection : 25 mg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse pendant 10 à 20 heures x 4 jours, cycles 1 à 5 FSC-GM : 250 µg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée pendant 2 heures x 14 jours, cycles 1, 3 et 5 IL-2 : jusqu'à 4,5 MUI/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse x 8 jours, cycles 2 et 4 AR : 80 mg/m <sup>2</sup> /dose orale deux fois par jour x 14 jours, cycles 1 à 6	105 inscrits, 104 traités	4,8 (1 à 27)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen en années (plage en années)
DIV-NB-201	Étude pharmacocinétique comparative randomisée et ouverte chez des patients atteints de neuroblastome	Dinutuximab pour injection : 25 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 17,5 mg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse pendant 10 à 20 heures x 4 jours, cycles 1 à 5 <sup>a</sup> FSC-GM : 250 µg/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse ou sous-cutanée pendant 2 heures x 14 jours, cycles 1, 3 et 5 IL-2 : jusqu'à 4,5 MUI/m <sup>2</sup> /jour par perfusion intraveineuse x 8 jours, cycles 2 et 4 AR : 80 mg/m <sup>2</sup> /dose orale deux fois par jour x 14 jours, cycles 1 à 6	28	3,9 (0,76 à 8,8)

<sup>a</sup> L'étude DIV-NB-201 visait à évaluer la comparabilité de deux produits de dinutuximab : le produit utilisé dans les essais cliniques à 25 mg/m<sup>2</sup>/jour et l'autre destiné à la production commerciale à 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour. Les résultats ont démontré la comparabilité entre les deux produits à ces doses.

FSC-GM = facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages; IL-2 = interleukine-2; AR = acide 13-cis-rétinoïque

**Tableau 9 Récapitulatif des données démographiques de base pour la population ITT de DIV-NB-301**

Caractéristiques	AR uniquement (n = 113)	Immunothérapie + AR (n = 113)	Dans l'ensemble (n = 226)
Âge à l'inscription (années) : Moyenne (plage)	4,0 (0,94 à 13,29)	4,3 (0,95 à 15,29)	4,1 (0,94 à 15,29)
Âge selon la catégorie d'inscription: n (%)			
Adolescent (12 à 18 ans)	1 (0,9 %)	4 (3,5 %)	5 (2,2 %)
Enfant (2 à 12 ans)	94 (83,2 %)	97 (85,8 %)	191 (84,5 %)
Nourrisson/bambin (28 jours à 2 ans)	18 (15,9 %)	12 (10,6 %)	30 (13,3 %)
Sexe: masculin/féminin (%)	57/43	63/37	60/40
Origine ethnique : n (%)			
Hispanique ou latino	11 (10 %)	11 (10 %)	22 (10 %)
Pas hispanique ou latino	96 (85 %)	100 (89 %)	196 (87 %)
Inconnu	6 (5 %)	2 (2 %)	8 (4 %)
Race : n (%)			
Blanc	90 (80 %)	95 (84 %)	185 (82 %)
Noir ou Afro-Américain	8 (7 %)	8 (7 %)	16 (7 %)
Asiatique	4 (4 %)	2 (2 %)	6 (3 %)
Originaire d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	2 (2 %)	0	2 (1 %)
Multiple	2 (2 %)	1 (1 %)	3 (1 %)
Autre/inconnu	7 (6 %)	7 (6 %)	14 (6 %)
Réponse pré-GCSA : n (%)			
Réponse complète	38 (34 %)	40 (35 %)	78 (35 %)
Très bonne réponse partielle	49 (43 %)	47 (42 %)	96 (43 %)
Réponse partielle	26 (23 %)	26 (23 %)	52 (23 %)



<b>Caractéristiques</b>	<b>AR uniquement (n = 113)</b>	<b>Immunothérapie + AR (n = 113)</b>	<b>Dans l'ensemble (n = 226)</b>
Nombre de jours après la dernière épreuve GCSA : moyenne ± écart-type	77 ± 12,0	75 ± 8,7	76 ± 10,5
Stade SIEN : n (%)			
Stade 2a	0	4 (4 %)	4 (2 %)
Stade 3	16 (14 %)	10 (9 %)	26 (12 %)
Stade 4	92 (81 %)	89 (79 %)	181 (80 %)
Stade 4s	0	2 (2 %)	2 (1 %)
MYCB : n (%)			
Amplifié	45 (40 %)	36 (32 %)	81 (36 %)
Non amplifié	51 (45 %)	52 (46 %)	103 (46 %)
Manquante	17 (15 %)	25 (22 %)	42 (19 %)
ADN-ploïdie : n (%)			
Diploïde	46 (41 %)	35 (31 %)	81 (36 %)
Hyperdiploïde	48 (43 %)	49 (43 %)	97 (43 %)
Manquante	19 (17 %)	29 (26 %)	48 (21 %)
Histologie tumorale : n (%)			
Favorable	5 (4 %)	4 (4 %)	9 (4 %)
Défavorable	81 (72 %)	68 (60 %)	149 (66 %)
Manquante	27 (24 %)	41 (36 %)	68 (30 %)
Décompte absolu des phagocytes de référence (décompte/ $\mu$ L) :			
Moyenne ± écart-type	17153 ± 74215	11767 ± 50411	14460 ± 63356

Les patients devaient avoir obtenu au moins une AR réponse partielle avant la transplantation de cellules souches autologues, ne présenter aucune indication de l'évolution de la maladie après la fin de la thérapie multimodalités de première ligne, présenter une fonction pulmonaire adéquate (aucune dyspnée au repos et saturation d'oxygène périphérique d'au moins 94 % en air ambiant), un nombre de phagocytes adéquat ( $\geq 1000$  cellules/ $\mu$ L), une fonction hépatique adéquate (bilirubine totale  $< 1,5$  fois la limite supérieure de la normale et alanine aminotransférase [ALT]  $< 5$  fois la limite supérieure de la normale), une fonction cardiaque adéquate (fraction de raccourcissement  $> 30$  % par échocardiogramme, ou si la fraction de raccourcissement est anormale, fraction d'éjection de 55 % par l'étude des radionucléides) et une fonction rénale adéquate (taux de filtration glomérulaire d'au moins 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les patients atteints d'infections systémiques ou ayant besoin de corticostéroïdes systémiques concomitants ou à usage immunosuppresseur n'étaient pas admissibles à l'inscription.

Les patients randomisés dans l'étude d'Unituxin/AR ont reçu jusqu'à 5 cycles de dinutuximab pour injection en combinaison avec le FSC-GM (Tableau 10) ou l'IL-2 (Tableau 11) plus l'AR, suivi d'un cycle d'AR seulement. Les patients randomisés dans l'étude de l'AR ont reçu jusqu'à 6 cycles d'AR. Le dinutuximab pour injection a été administré à une dose de 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour (équivalent à 25 mg/m<sup>2</sup>/jour de matériel d'essais cliniques – voir le renvoi à cette étude et la note en bas de page « a » du tableau 8) sur 4 jours consécutifs. Les patients dans les deux études de traitement ont reçu 6 cycles d'AR à la dose de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie orale (pour les patients pesant  $> 12$  kg) ou 5,33 mg/kg/jour (pour les patients pesant  $\leq 12$  kg) en 2 doses fractionnées pendant 14 jours consécutifs.

**Tableau 10 Régime posologique du bras Unituxin/AR pour les cycles 1, 3, et 5**

Jour du cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
FSC-GM <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Unituxin <sup>b</sup>				X	X	X	X								
AR <sup>c</sup>											X	X	X	X	X

FSC-GM = facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages; AR = acide 13-cis-rétinoïque

<sup>a</sup> FSC-GM : 250 µg/m<sup>2</sup>/jour, administrés soit par injection sous-cutanée (recommandée) ou par perfusion intraveineuse sur une durée de 2 heures.

<sup>b</sup> Unituxin : 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, administrés par perfusion intraveineuse diluée pendant 10 à 20 heures.

<sup>c</sup> AR : pour un poids corporel > 12 kg, 80 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour pour une dose totale de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour; pour un poids corporel ≤ 12 kg, 2,67 mg/kg par voie orale deux fois par jour pour une dose totale de 5,33 mg/kg/jour (arrondir la dose au 10 mg le plus près).

**Tableau 11 Régime posologique du bras Unituxin/AR pour les cycles 2 et 4**

Jour du cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28	29-32
IL-2 <sup>a</sup>	X	X	X	X				X	X	X	X			
Unituxin <sup>b</sup>								X	X	X	X			
AR <sup>c</sup>													X	

IL-2 = interleukine-2; AR = acide 13-cis-rétinoïque

<sup>a</sup> IL-2 : 3 MIU/m<sup>2</sup>/jour administrés par perfusion intraveineuse continue pendant 96 heures aux jours 1 à 4, et 4,5 MIU/m<sup>2</sup>/jour aux jours 8 à 11.

<sup>b</sup> Unituxin : 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour, administrés par perfusion intraveineuse diluée pendant 10 à 20 heures.

<sup>c</sup> AR : pour un poids corporel > 12 kg, 80 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour pour une dose totale de 160 mg/m<sup>2</sup>/jour; pour un poids corporel ≤ 12 kg, 2,67 mg/kg par voie orale deux fois par jour pour une dose totale de 5,33 mg/kg/jour (arrondir la dose au 10 mg le plus près).

## 14.2 Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la SSE (survie sans événement) évaluée par le chercheur, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de la première rechute, de la progression de la maladie, de la survenue d'une tumeur maligne secondaire ou du décès. La survie globale (SG) a également été évaluée. Les résultats de l'efficacité sur tous les patients randomisés sont présentés au Tableau 12.

**Tableau 12 Résultats de l'étude DIV-NB-301 pour les neuroblastomes à haut risque**

Paramètres d'efficacité		Bras Unituxin/AR n = 113	Bras AR n = 113
SSE	Nbre d'événements (%)	40 (35 %)	54 (48 %)
	Médiane (IC à 95 %) (années)	NA (3,4, NA)	2.0 (1,3, NA)
	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>a</sup>	0,59 (0,39, 0,89)	
	Valeur p (test logarithmique par rangs) <sup>a</sup>	0,0124	

Paramètres d'efficacité		Bras Unituxin/AR n = 114	Bras AR n = 114
SG <sup>b</sup>	Nbre d'événements (%)	28 (25 %)	44 (39 %)
	Médiane (IC à 95 %) (années)	NA (7,5, NA)	NA (4.4, NA)
	Risque relatif (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,60 (0,37, 0,96)	
	valeur-p <sup>b</sup>	0,0351	

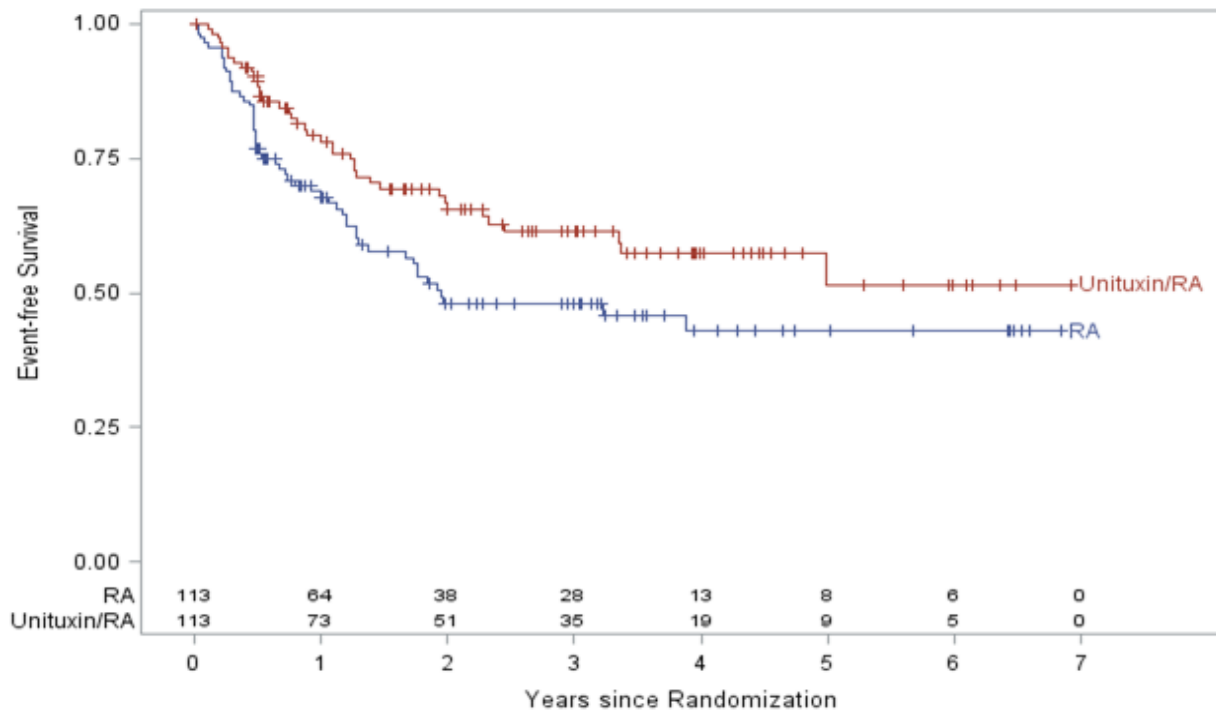
IC = intervalle de confiance; SSE = survie sans événement; SIEN = Système international d'évaluation du neuroblastome; NA = non atteint; SG = survie globale; AR = acide 13-cis-rétinoïque

<sup>a</sup> Le risque relatif et la valeur-p ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression des risques proportionnels à plusieurs variables de Cox, avec le traitement, l'âge au moment du diagnostic, l'âge au moment du recrutement, le stade SIEN et la réponse avant la greffe de cellules souches autologues (GCSA) servant de variables explicatives.

<sup>b</sup> En se fondant sur trois années supplémentaires de suivi. Le risque relatif et la valeur-p ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression des risques proportionnels à plusieurs variables de Cox, avec le traitement, l'ADN- ploïdie et la réponse avant la greffe de cellules souches autologues (GCSA) servant de variables explicatives. La valeur-p pour le SG n'est pas ajustée pour la multiplicité.

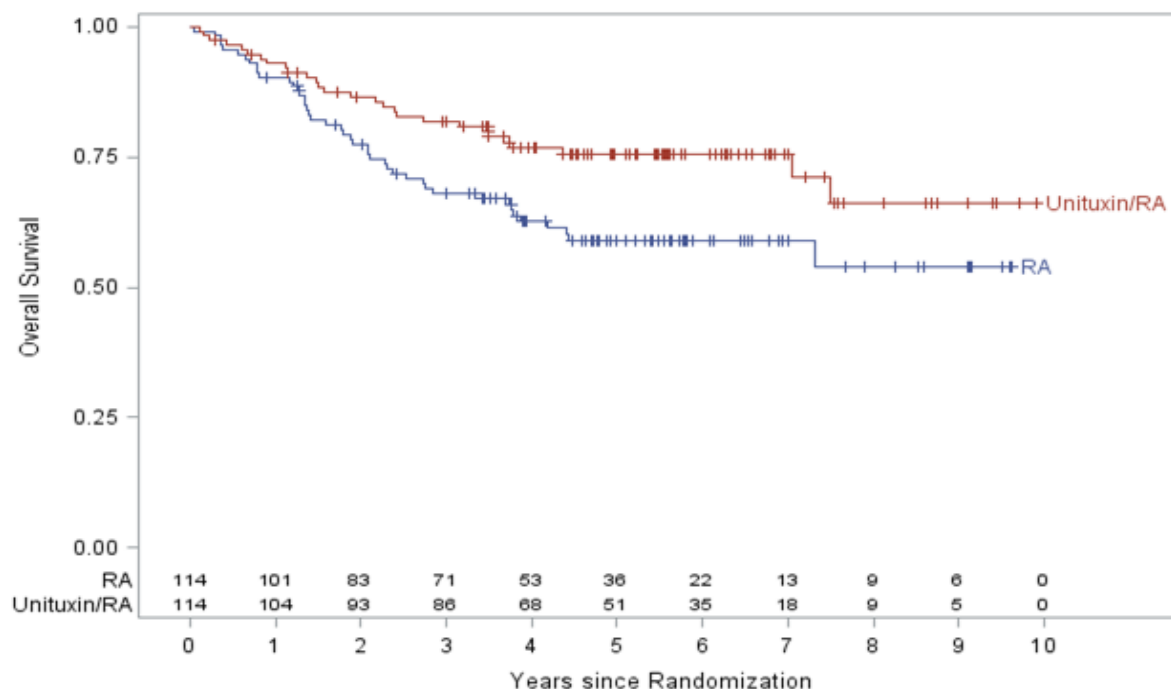
La courbe de Kaplan-Meier de la SSE est illustrée à la Figure 1. La courbe de Kaplan-Meier de la SG est illustrée à la Figure 2.

**Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de survie sans événement**



AR = acide 13-cis-rétinoïque

**Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de survie globale**



AR = acide 13-cis-rétinoïque

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

- **Toxicologie générale (études à dose unique et à doses répétées)**

Aucune étude animale conventionnelle n'a été menée avant l'utilisation du dinutuximab dans l'essai clinique pivot, ANBL0032. Des études toxicologiques ont été menées sur des rats et des primates non humains pour étudier les résultats cliniques observés chez la population participant aux essais cliniques. Dans l'ensemble, aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'a été identifiée dans les études toxicologiques non cliniques réalisées; aucune mortalité n'est survenue au cours de ces études malgré une exposition plus élevée au dinutuximab, l'agent à l'essai.

- **Cancérogénicité**

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène du dinutuximab.

- **Génotoxicité**

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel mutagène du dinutuximab.

- **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Aucune étude portant spécifiquement sur les effets du dinutuximab sur la fertilité masculine et féminine et sur le développement embryonnaire précoce, le développement embryofœtal ou le développement prénatal et postnatal n'a été menée. Dans les études de toxicité à doses répétées, aucun effet clair sur les organes reproducteurs n'a été observé chez le rat.

- **Études toxicologiques spéciales**

Une étude pharmacologique combinée sur l'innocuité cardiovasculaire et respiratoire a été menée chez trois singes cynomolgus mâles conscients ayant reçu 14 mg/kg de dinutuximab par perfusion intraveineuse sur une durée de 10 heures. Aucun effet sur le système respiratoire n'a été observé. Des effets sur le système cardiovasculaire, y compris une augmentation modérée de la tension artérielle (chez un animal) et de la fréquence cardiaque (chez deux animaux), ont été observés entre 5 et 24 heures après le début du traitement. Cependant, aucun changement statistiquement significatif des valeurs moyennes du groupe n'a été noté à aucun moment pour la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. Aucun changement de l'intervalle QTc n'a été observé, et l'administration de dinutuximab n'a eu d'effet direct sur aucun paramètre de l'ECG.

- **Toxicité juvénile**

Une étude de tolérabilité au dinutuximab par voie intraveineuse sur un seul cycle chez le singe cynomolgus juvénile à des doses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour pendant 4 jours consécutifs (doses totales par cycle de 4 jours de 12, 40 et 120 mg/kg, respectivement) a été menée. Il n'y a pas eu de mortalité pendant l'étude. L'électrocardiologie, l'évaluation neurologique, la vitesse de conduction nerveuse ou les paramètres des analyses d'urine n'ont révélé aucun effet du dinutuximab. Une neuropathie périphérique importante avec dégénérescence des fibres nerveuses s'étendant jusqu'au funicule dorsal de la moelle épinière et plus loin dans le bulbe rachidien a été observée à différentes doses sans relation dose-effet claire et persistait après l'arrêt du traitement à la fin des 24 jours de la période de rétablissement. De plus, une dégénérescence ou une gliose minimale de la substance blanche dans le cerveau ont été observées à la dose élevée. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pu être établie pour cette étude. Toutefois, il faut souligner que les doses totales par cycle étaient environ 6, 21 et 63 fois plus élevées que la dose totale par cycle de 1,9 mg/kg chez l'humain et entraînaient des expositions de 20 à 70 fois supérieures à celles observées dans les études cliniques.

**LISEZ LES PRÉSENTS RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR UTILISER  
VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON SÉCURITAIRE ET EFFICACE**

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**PrUNITUXIN®  
Dinutuximab pour injection**

Si vous êtes un patient ou le parent d'un enfant qui recevra **Unituxin**, lisez attentivement ce document avant que vous ou votre enfant commenciez à recevoir **Unituxin** et chaque fois qu'un traitement est administré. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de vos antécédents médicaux et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Unituxin**.

**Sérieuses mises en garde et précautions**

**Réactions à la perfusion**

- **Des réactions graves et potentiellement fatales à la perfusion et une anaphylaxie sont survenues chez des patients traités par Unituxin. Signaler immédiatement les signes ou symptômes, tels que l'enflure des lèvres ou du visage, l'urticaire, des difficultés à respirer, des sensations de vertige pouvant survenir pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivantes.**

**Réactions neurologiques**

- **Unituxin peut occasionner une douleur intense, une neuropathie sensorielle et motrice, une rétention urinaire prolongée et une myélite transverse. Signalez rapidement les douleurs et les signes et symptômes importants ou qui s'aggravent, comme l'engourdissement, les picotements, les brûlures, la faiblesse ou l'incapacité d'uriner.**

**À quelles fins Unituxin est-il utilisé?**

- Unituxin est utilisé pour traiter les neuroblastomes à haut risque chez les bébés, les enfants et les adolescents.
- Les neuroblastomes sont des cancers qui commencent sur les premières cellules nerveuses (appelées *neuroblastes*) dans le corps. Les neuroblastomes sont considérés « à haut risque » si le cancer s'est propagé à plusieurs parties du corps et contiennent certains types de cellules. Les neuroblastomes à haut risque sont plus susceptibles que ceux à faible risque de réapparaître à l'issue du traitement.
- Pour réduire le risque de réapparition du cancer, Unituxin est administré lors de la dernière phase du traitement afin d'éliminer les petites quantités de la maladie qui pourraient encore être présentes après que le cancer a réagi à la chimiothérapie, une intervention chirurgicale et une greffe autologue (autodonation) de cellules souches.
- Il a été constaté qu'Unituxin retardait la progression ou la réapparition de la maladie et augmentait la survie.

**Comment Unituxin fonctionne-t-il?**

Unituxin est un traitement aux anticorps, ce qui signifie qu'il agit de la même façon que les anticorps naturels produits par le corps humain. Les anticorps ont pour mission de reconnaître les virus, les bactéries et tout ce qui n'appartient pas à l'organisme afin que le système immunitaire puisse les combattre.

En tant que traitement aux anticorps, Unituxin peut aider le système immunitaire à reconnaître et à combattre les cellules de neuroblastome.

Unituxin reconnaît la substance d'une cellule cible appelée « GD2 » et s'y attache. Le GD2 se trouve à la surface du neuroblastome et d'autres cellules exprimant le GD2. Lorsque Unituxin s'attache à la substance GD2 sur les cellules cancéreuses, le système immunitaire du patient commence à attaquer ces cellules et à les tuer. Unituxin se lie également au GD2 sur les cellules nerveuses. C'est pourquoi la douleur est l'effet secondaire le plus courant d'Unituxin.

### **Quels sont les ingrédients d'Unituxin?**

Ingrédient médicamenteux : dinutuximab

Ingrédients non médicinaux : histidine, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), polysorbate 20, chlorure de sodium, eau pour injection.

### **Unituxin est offert dans les formes posologiques suivantes :**

Flacons à usage unique contenant 17,5 mg/5 mL (3,5 mg/mL) de dinutuximab en solution.

### **N'utilisez pas Unituxin si :**

- Vous ou votre enfant êtes allergique au dinutuximab.

### **Afin d'éviter les effets secondaires et de veiller à une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé de tout problème de santé que vous ou votre enfant pourriez avoir avant de prendre Unituxin, y compris si vous ou votre enfant :**

- avez des antécédents de convulsions
- avez des problèmes de foie
- avez un nombre peu élevé de globules blancs ou des plaquettes dans le sang – mis en évidence par des tests sanguins
- avez des problèmes respiratoires, comme un essoufflement au repos
- avez des problèmes de reins
- souffrez d'une infection quelconque
- avez eu une réaction allergique grave à des traitements contre le cancer
- avez eu une grave réaction allergique à des médicaments utilisés pour gérer la douleur (médicaments opioïdes ou stupéfiants)
- prenez des stéroïdes ou d'autres médicaments qui abaissent votre réponse immunitaire

### **Parlez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous ou votre enfant prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

### **Les produits suivants peuvent interagir avec Unituxin :**

Avant de recevoir Unituxin, informez votre médecin ou votre infirmière si vous ou votre enfant prenez, avez pris récemment, ou pourriez prendre tout autre médicament pendant le traitement par Unituxin. Cela concerne aussi les médicaments obtenus sans ordonnance et les plantes médicinales.

En particulier, dites à votre médecin ou à votre infirmière si vous ou votre enfant avez pris récemment des médicaments qui peuvent avoir des effets sur le système immunitaire, par exemple :

- des médicaments appelés « corticostéroïdes » – ces médicaments peuvent avoir un effet sur l'activité de votre système immunitaire, ce qui est important pour que Unituxin agisse.

- des « immunoglobulines intraveineuses » – vous ou votre enfant ne devriez pas prendre ce type de médicament au cours des deux semaines précédant un traitement par Unituxin et au moins une semaine après la fin du traitement par Unituxin.

**Comment prendre Unituxin :**

Unituxin vous sera administré à vous ou à votre enfant par un médecin ou une infirmière pendant votre séjour à l'hôpital. Il est administré par perfusion intraveineuse. Unituxin est administré avec d'autres médicaments (IL-2, FSC-GM et AR) dans le cadre du traitement.

**Dose usuelle :**

Unituxin sera administré en 5 cycles mensuels, et la perfusion d'Unituxin est administrée pendant 4 jours consécutifs à chaque cycle. La dose habituelle d'Unituxin est de 17,5 mg/m<sup>2</sup>/jour. M<sup>2</sup> est une mesure de la surface corporelle et votre médecin calculera la dose en fonction de cette mesure de la taille et du poids du patient.

**Surdosage :**

Il est peu probable que vous ou votre enfant receviez une surdose d'Unituxin, car il est seulement administré dans un cadre professionnel par des professionnels de la santé. Si vous ou votre enfant pensez avoir reçu trop d'Unituxin et que vous éprouvez l'un ou l'autre des effets indésirables mentionnés ci-dessous, parlez immédiatement à votre professionnel de la santé.

**Dose oubliée :**

Il est très important pour vous ou votre enfant de vous présenter à tous les rendez-vous pour recevoir Unituxin. Si vous manquez un rendez-vous, demandez à votre médecin le moment de la prochaine dose.

**À quoi dois-je m'attendre les jours de traitement par Unituxin?**

L'équipe de soins de santé vous dira exactement quand vous devez arriver à l'hôpital, si vous n'y êtes pas déjà. Attendez-vous à arriver quelques heures avant le début de la perfusion d'Unituxin afin de recevoir certains médicaments préalables au traitement. Ces traitements préalables peuvent contribuer à prévenir les effets secondaires possibles.

Chaque dose d'Unituxin sera administrée sur une période de 10 à 20 heures. Demandez à votre équipe de soins de santé de vous indiquer la durée prévue de votre séjour à l'hôpital pour chaque cycle de traitement.

**Quels sont les effets secondaires possibles d'Unituxin?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables. Votre équipe de soins de santé utilisera différents médicaments avant, pendant et après la perfusion d'Unituxin pour aider à prévenir certains de ces effets secondaires. Certains effets secondaires peuvent être associés à la vitesse de la perfusion d'Unituxin, et votre équipe de soins de santé sait comment et quand ajuster Unituxin pour régler le débit de la perfusion. Vous ou votre enfant pourriez aussi éprouver des effets secondaires après votre départ de l'hôpital. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :



**Très fréquents :**

- Des douleurs, y compris des douleurs abdominales, des maux de dos et des douleurs dans les jambes ou les bras, de la fièvre
- Les réactions allergiques jusqu'à l'anaphylaxie, des démangeaisons, l'urticaire, une faible teneur en oxygène dans votre sang, de l'enflure dans votre visage
- Perte d'appétit, prise de poids
- Peau sèche
- Diarrhée
- Augmentation de la fréquence cardiaque, hypotension artérielle pouvant provoquer des vertiges ou des malaises, ou hypertension artérielle
- Résultats de prise de sang anormaux, par exemple diminution du nombre de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs, diminution de l'albumine (ce qui peut engendrer des œdèmes et provoquer fatigue et faiblesse), anomalies de la fonction hépatique, faible taux de potassium, de sodium, de calcium, de magnésium ou de phosphates, taux élevé de glucose, de créatinine ou de triglycérides, protéines dans votre urine.

**Fréquents :**

- Toux, difficulté à respirer
- Frissons, enflure des bras et des jambes, sensation de fatigue
- Maux de tête
- Constipation, présence de sang dans les selles, vomissements
- Incapacité d'uriner, sang dans les urines
- Risque plus élevé de contracter des infections, en particulier en raison des dispositifs utilisés pour vous administrer le médicament, des infections du sang ou des intestins
- Problèmes de peau à l'endroit de l'injection, comme une éruption cutanée rougeâtre avec de petites bosses
- Résultats de prise de sang anormaux, par exemple faible taux de magnésium ou de glucose, ou taux élevés d'acides, de calcium ou de potassium.

**Peu fréquents :**

- Maladie sérique - une maladie similaire à une allergie
- Rythme cardiaque anormal
- Neuropathie - picotement, brûlure ou faiblesse dans les bras ou les jambes.

**Effets secondaires graves et mesures à prendre :**

**Vous trouverez ci-dessous la liste des effets secondaires graves qui peuvent survenir pendant ou après un traitement par Unituxin. Vous devez toujours prendre contact avec votre professionnel de la santé lorsque l'un de ces effets secondaires se produit et discuter avec lui de la marche à suivre.**

<b>Effets secondaires graves</b>
Symptôme/effet
<p><b>TRÈS FRÉQUENTS</b></p> <p><u>Douleur</u>  <i>Une douleur peut être ressentie dans l'estomac, la gorge, la poitrine, le visage, les mains, les pieds, les jambes ou les bras (par ex. engourdissements, picotements ou brûlures), le dos, le cou, les articulations, les os, les muscles, la bouche, les yeux ou les parties génitales</i></p>
<p><u>Hypersensibilité/réaction anaphylactique/réactions à la perfusion</u>  <i>Les symptômes peuvent inclure les éruptions cutanées, l'urticaire, l'enflure du visage ou de la gorge, les étourdissements, un rythme cardiaque rapide ou des palpitations, des essoufflements et des difficultés à respirer, la fièvre, les vomissements et les douleurs dans les articulations</i></p>
<p><b>FRÉQUENTS</b></p> <p><u>Troubles neurologiques de l'oeil</u>  <i>Vision floue, sensibilité à la lumière, pupilles restant dilatées</i></p>
<p><u>Syndrome de fuite capillaire</u>  <i>Les symptômes peuvent inclure une enflure au niveau des bras, des jambes ou d'autres parties du corps, une chute rapide de la tension artérielle, des étourdissements et des difficultés respiratoires, une insuffisance rénale</i></p>
<p><b>RARES</b></p> <p><u>Myélite transverse</u>  <i>Les symptômes peuvent inclure une sensation réduite ou une faiblesse ou l'incapacité à contrôler l'urine</i></p>
<p><u>Syndrome hémolytique et urémique atypique</u>  <i>Il s'agit d'une maladie qui touche le système sanguin et les reins; les symptômes comprennent un état grippal persistant, la confusion, la léthargie, la perte d'appétit et la coloration foncée des urines</i></p>
<p><u>Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)</u>  <i>Œdème de la partie postérieure du cerveau, avec des symptômes pouvant inclure une tension artérielle élevée, des maux de tête, des convulsions, un changement de la vision ou du comportement et une sensation de somnolence ou de fatigue</i></p>

Si vous ou votre enfant avez un symptôme inquiétant ou un effet secondaire qui n'est pas répertorié ici ou qui devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour plus de renseignements sur la manière de les déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

**REMARQUE :** *Veuillez contacter votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Vous pouvez également contacter United Therapeutics Corporation au 1-866-458-6479 pour signaler les effets indésirables soupçonnés et les réactions indésirables.

**Stockage :**

Unituxin sera entreposé à l'hôpital ou à la clinique où il vous est administré, à vous ou à votre enfant. Les flacons sont conservés au réfrigérateur (2 °C à 8 °C [36 °F à 46 °F]) jusqu'à ce qu'ils doivent être utilisés. Les flacons ne doivent pas être gelés ou secoués. Les flacons sont conservés dans leur carton d'emballage pour les protéger de la lumière.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Unituxin :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie de produit complète préparée pour des professionnels de la santé et qui inclut les présents Renseignements pour les patients sur les médicaments en vous rendant sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); ou en téléphonant au service à la clientèle au 1-877-864-8437.

Ce dépliant a été préparé par United Therapeutics Corp., Caroline du Nord, États-Unis 27709.

Dernière mise à jour : novembre 2018

©Copyright 2018 United Therapeutics Corp. Tous droits réservés.