

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Unituxin 3,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml koncentrato yra 3,5 mg dinutuksimabo.

Viename 5 ml flakone yra 17,5 mg dinutuksimabo.

Dinutuksimabas yra chimerinis žmogaus / pelės monokloninis antikūnas, gaminamas pelių mielomos ląstelių linijoje (Sp2/0) rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Viename 5 ml flakone yra 17,2 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Unituxin skirtas gydyti didelės rizikos neuroblastomą pacientams nuo 12 mėnesių iki 17 metų, kuriems anksčiau jau buvo taikyta indukcinė chemoterapija ir atsakas buvo pasiektas bent iš dalies, o po to atlikta mieloabliacinė terapija ir autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT). Jis skiriamas derinyje su granuliocitų makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GM-KSF), interleukinu-2 (IL-2) ir izotretinoinu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Unituxin vartojamas tik tai ligoninėje ir turi būti leidžiamas prižiūrint gydytojui, patyrusiam taikant onkologinių ligų gydymą. Jis turi būti leidžiamas sveikatos priežiūros specialisto, pasiruošusio gydyti sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, tokioje aplinkoje, kur nedelsiant galima būtų panaudoti visas gaivinimo priemones.

Dozavimas

Turi būti skiriami penki Unituxin kursai infuzijos į veną būdu, paros dozė 17,5 mg/m². Per 1, 3 ir 5 kursus (kiekvienas kursas trunka maždaug 24 dienas) jis leidžiamas nuo 4 iki 7 dienos, o per 2 ir 4 kursus (kiekvienas kursas trunka maždaug 28 dienas) leidžiamas nuo 8 iki 11 dienos.

Gydymo schemą sudaro dinutuksimabas, GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinas, skiriami per šešis iš eilės einančius kursus. Visa dozavimo schema pateikta 1 lentelėje ir 2 lentelėje.

1 lentelė. 1, 3 ir 5 kursų Unituxin, GM-KSF ir izotretinoino dozavimo grafikas

Diena	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-KSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimabas ²				X	X	X	X								
Izotretinoinas ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-KSF): 250 µg/m²/per parą suleidžiant arba po oda (primygtinai rekomenduojama), arba infuzija į veną per 2 valandas.

² Dinutuksimabas: 17,5 mg/m²/ per parą suleidžiant infuzija į veną per 10–20 valandų.

³ Izotretinoinas: kūno svoriui esant didesniai nei 12 kg: 80 mg/m² skiriant per burną du kartus per parą. Visa dozė 160 mg/m²/ per parą; kūno svoriui esant 12 kg ar mažesniai: 2,67 mg/kg skiriant per burną du kartus per parą iki visos paros dozės 5,33 mg/kg/ per parą (suapvalinkite dozę iki arčiausio 10 mg)

2 lentelė. 2 ir 4 kursų Unituxin ir IL-2 dozavimo grafikas; 2, 4 ir 6 kursų izotretinoino dozavimo grafikas.

Diena	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuksimabas ²								X	X	X	X		
Izotretinoinas ³													X

¹ Interleukinas-2 (IL-2): 3 MTV/m²/ per parą suleidžiant pastovia infuzija į veną per 96 valandas 1–4 dienomis ir 4,5 MTV/m²/ per parą 8–11 dienomis.

² Dinutuksimabas: 17,5 mg/m²/ per parą suleidžiant infuzija į veną per 10–20 valandų.

³ Izotretinoinas: kūno svoriui esant didesniai nei 12 kg: 80 mg/m² skiriant per burną du kartus per parą. Visa dozė 160 mg/m²/ per parą; kūno svoriui esant 12 kg ar mažesniai: 2,67 mg/kg skiriant per burną du kartus per parą iki visos paros dozės 5,33 mg/kg/ per parą (suapvalinkite dozę iki arčiausio 10 mg)

Prieš pradėdami kiekvieną gydymo kursą 3 lentelėje peržiūrėkite sąrašą kriterijų, kurie turi būti įvertinti.

3 lentelė. Klinikiniai kriterijai, kurie turi būti įvertinti prieš pradėdami kiekvieną Unituxin kursą.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (CNS)
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite kurso pradžią iki toksinis poveikis CNS nesumažės iki 1 laipsnio ar visai neišnyks ir (arba) nebus gerai kontroliuojami traukuliai.
Kepenų funkcijos sutrikimas
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite pirmojo kurso pradžią iki alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas nebus mažiau nei 5 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR). Atidėkite 2–6 kursų pradžią iki ALT aktyvumas nebus mažiau nei 10 kartų viršijantis VNR.
Trombocitopenija
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite kurso pradžią iki trombocitų skaičius bus mažiausiai 20 000/µl. Jei pas pacientą yra metastazės CNS, atidėkite kurso pradžią ir skirkite trombocitų masės transfuzijas iki trombocitų skaičius bus mažiausiai 50 000/µl.
Kvėpavimo sutrikimai
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite kurso pradžią iki praeis dusulys ramybėje ir (arba) periferinis deguonies prisotinimas bus mažiausiai 94 % kvėpuojant kambario oru.
Inkstų funkcijos sutrikimas
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite kurso pradžią iki kreatinino klirensas arba glomerulų filtracijos greitis (GFG) bus mažiausiai 70 ml/min/1.73 m²
Sisteminė infekcija arba sepsis
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite kurso pradžią iki infekcija arba sepsis praeis.
Leukopenija
<ul style="list-style-type: none"> Atidėkite pirmojo kurso pradžią iki absoliutus fagocitų skaičius (AFS) bus mažiausiai 1 000/µl.

Be anksčiau paminėtų kriterijų reikia kliniškai įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių funkcijas.

Dozės keitimas

4 lentelėje pateikti dinutuksimabo, GM-KSF ir IL-2 dozės keitimo nurodymai. Jei pacientai atitinka gydymo šiais vaistais nutraukimo kriterijus, gydymą reikia tęsti izotretinoinu pagal klinikinius parodymus.

4 lentelė. Dozės keitimo nurodymai gydant nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias skiriant dinutuksimą derinyje su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu.

Alerginės reakcijos	
<i>1 ar 2 laipsnio</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none">• Sumažinkite infuzijos greitį iki 0,875 mg/m²/val.• Taikykite palaikomasias priemones (žr. 4.4 skyrių).
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none">• Atstatykite pradinį infuzijos greitį. Jei netoleruoja, sumažinkite greitį iki 0,875 mg/m²/val.
<i>3 ar 4 laipsnio</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none">• Tuoj pat nutraukite dinutuksimabo ir į veną leidžiamo GM-KSF ar IL-2 vartojimą.• Taikykite palaikomasias priemones (žr. 4.4 skyrių).
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none">• Jei taikant anksčiau paminėtas priemones simptomai ir požymiai greitai praeina, galima vėl tęsti dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu.• Nebeskirkite GM-KSF ar IL-2 iki kitos dienos.• GM-KSF kursų metu skirkite 50 % GM-KSF dozės pradedant kita diena ir, jei ji toleruojama, užbaigus dinutuksimabo dozavimą šiame kurse, galima skirti visą dozę GM-KSF.• IL-2 kursų metu skirkite 50 % IL-2 dozės pradedant kita diena ir tęskite iki kurso pabaigos.• Jei simptomai pasikartoja pridėjus GM-KSF ar IL-2, nutraukite GM-KSF ar IL-2 ir dinutuksimabo vartojimą.• Jei simptomai praeina kitą dieną, vėl atnaujinkite dinutuksimabo infuziją toleruojamu greičiu be GM-KSF ar IL-2.
Pasikartojimas	<ul style="list-style-type: none">• Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą šiai dienai.• Jei simptomai šią dieną praeina, kitą dieną vėl tęskite gydymą su premedikacija intensyvios terapijos skyriuje (žr. 4.4 skyrių).
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none">• Visų tolesnių kursų su GM-KSF ar IL-2 metu išlaikykite toleruojamą dinutuksimabo infuzijos greitį.
Anafilaksija	
<i>3 ar 4 laipsnio</i>	
	<ul style="list-style-type: none">• Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą.
Kapiliarų pralaidumo sindromas	
<i>3 laipsnio (sunkus)</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none">• Nutraukite dinutuksimabo ir į veną leidžiamo GM-KSF ar IL-2 skyrimą.• Taikykite palaikomasias priemones (žr. 4.4 skyrių).
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none">• Atnaujinkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu.• Kitą dieną atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 skyrimą 50 % doze iki paskutinės dinutuksimabo dozės suleidimo šiame kurse.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none">• Jei pacientas toleravo 50 % GM-KSF ar IL-2 dozės, pradėkite šia doze ir leiskite dinutuksimą 0,875 mg/m²/val. greičiu. Jei toleruojama, padidinkite GM-KSF ar IL-2 iki visos dozės kitą dieną.• Jei netoleruojama 50 % GM-KSF dozė, likusių GM-KSF kursų metu skirkite vien dinutuksimą.• Jei netoleruojama 50 % IL-2 dozė, pakeiskite jį GM-KSF likusių IL-2 kursų metu.
<i>4 laipsnio (pavoingas gyvybei)</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none">• Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą šiam kursui.• Taikykite palaikomasias priemones (žr. 4.4 skyrių).
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none">• Jei IL-2 kurso metu pasireiškė kapiliarų pralaidumo sindromas, pakeiskite jį GM-KSF likusiems IL-2 kursams.

	<ul style="list-style-type: none"> • Jei kapiliarų pralaidumo sindromas pasireiškė GM-KSF kurso metu, kitų GM-KSF kursų metu skirkite vien dinutuksimabą.
Hiponatremija	
<i>4 laipsnio (gyvybei pavojinga) - < 120 mmol/l nepaisant tinkamo gydymo skysčiai</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Hipotenzija	
<i>Simptominis ir (arba) sistolinis KS mažesnis nei 70 mmHg arba daugiau kaip 15 % mažesnis už pradinį</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir į veną leidžiamo GM-KSF ar IL-2 vartojimą. • Taikykite palaikomasias priemones (žr. 4.4 skyrių).
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Atnaujinkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu. • Jei kraujospūdis (KS) išlieka stabilus mažiausiai 2 valandas, atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 vartojimą. • Jei KS išlieka stabilus mažiausiai 2 valandas atnaujinus GM-KSF ar IL-2 vartojimą, padidinkite dinutuksimabo infuzijos greitį iki 1,75 mg/m²/val.
Pasikartojimas	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą. • Jei KS yra stabilus, atnaujinkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Jei KS išlieka stabilus, kitą dieną atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 vartojimą 50 % doze. • Kai vartojami kartu su dinutuksimabu, pradėkite nuo 50 % GM-KSF ar IL-2 dozės. Po to, jei toleruojama, padidinkite dozę iki visos ir skirkite iki kurso pabaigos. • Jei netoleruojama 50 % GM-KSF dozė, likusio kurso metu skirkite vien dinutuksimabą. • Jei netoleruojama 50 % IL-2 dozė, likusio kurso metu skirkite vien dinutuksimabą.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Pradėkite vartoti GM-KSF ar IL-2 50 % doze ir, jei toleruojama, padidinkite iki visos dozės kitą dieną. • Jei netoleruojama 50 % GM-KSF dozė, likusių GM-KSF kursų metu skirkite vien dinutuksimabą. • Jei netoleruojama 50 % IL-2 dozė, pakeiskite jį GM-KSF likusių IL-2 kursų metu.
Neurologiniai akių sutrikimai	
<i>Išsiplėtęs vyzdis su vangiu šviesos refleksu</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Skirkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu ir atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Pasikartojimas	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo, GM-KSF ir IL-2 vartojimą likusių kursų metu.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Jei pakitimai išlieka stabilūs ar pagerėja prieš kitą kursą, skirkite dinutuksimabo 0,875 mg/m²/val. ir visą dozę GM-KSF ar IL-2. • Jei toleruojama ir simptomai neblogėja, kitiems kursams skirkite dinutuksimabo 1,75 mg/m²/val. • Jei simptomai pasikartoja, nutraukite dinutuksimabo, GM-KSF ir IL-2 vartojimą likusių kursų metu.
Seruminė liga	
<i>4 laipsnio (gyvybei pavojinga)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Sisteminė infekcija arba sepsis	
<i>3 ar 4 laipsnio</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą likusiam šiam kursui.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Tęskite kitus suplanuotus dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 kursus.
Skausmas	
<i>4 laipsnio</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.

Periferinė neuropatija	
<i>2 laipsnio periferinė motorinė neuropatija</i>	
	• Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
<i>3 laipsnio (jutimo pokyčiai trunkantys ilgiau kaip 2 savaites, objektyvus motorinis silpnumas) ar 4 laipsnio.</i>	
	• Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Netipinis hemolizinis ureminis sindromas	
	• Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.

Vaikų populiacija

Unituxin saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 12 mėnesių, dar neištirtas.

Vartojimo metodas

Unituxin negalima suleisti į veną srove arba visą dozę iškart.

Jis turi būti suleidžiamas infuzija į veną per 10 valandų. Infuzija pradedama 0,875 mg/m²/val. greičiu ir tęsiama tokiu greičiu 30 minučių; po to greitis padidinamas iki 1,75 mg/m²/val. ir likusi infuzija leidžiama tokiu greičiu, jei jis toleruojamas. Infuzijos trukmė gali būti pratęsta iki 20 valandų, norint sumažinti infuzijos metu pasireiškiančias reakcijas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius), jei jos tinkamai nekontroliuojamos kitomis priemonėmis. Infuziją reikia nutraukti po 20 val., net jei per tą laikotarpį nesuleidžiama visa dozė.

Prieš pradėdant kiekvieną infuziją reikia apsvarstyti premedikacijos tikslingumą (žr. 4.4 skyrių).

Nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas (4 laipsnio) veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Alerginės reakcijos

Reikia skirti premedikaciją antihistamininiais preparatais (pvz., hidroksizinu ar difenhidraminu) suleidžiant juos į veną maždaug prieš 20 minučių prieš pradėdant dinutuksimabo infuziją. Rekomenduojama, prireikus, antihistamininius vaistinius preparatus pakartotinai leisti kas 4–6 valandas Unituxin infuzijos metu. Užbaigus Unituxin infuziją pacientus reikia stebėti 4 val., ar neatsiranda reakcijos į infuziją požymiai ir simptomai.

Leidžiant dinutuksimabą šalia lovos turi būti paruošti epinefrinas (adrenalinas) ir hidrokortizonas, kad pasireiškus gyvybei pavojingoms alerginėms reakcijoms, juos būtų galima nedelsiant suleisti į veną. Rekomenduojama tokias reakcijas gydyti hidrokortizonu suleidžiant į veną visą dozę iš karto (*bolius* būdu) ir epinefrino kas 3–5 minutes leidžiant visą dozę iš karto, jei reikia, priklausomai nuo klinikinio poveikio.

Priklausomai nuo alerginės reakcijos sunkumo infuzijos greitį reikia sumažinti arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Labiau tikėtina, kad kapiliarų pralaidumo sindromas pasireikš skiriant dinutuksimabą kartu su IL-2. Rekomenduojama skirti metolazoną per burną ar furozemidą į veną kas 6–12 val., jei reikia. Priklausomai nuo klinikinio poveikio turi būti papildomai skiriamas deguonis, taikomas kvėpavimą palaikomasis gydymas, ir taikoma pakeičiamasis gydymas albuminiais,

Būdingi simptomai ir požymiai buvo šie: hipotenzija, išplitusi edema, ascitas, dusulys, plaučių edema ir ūminis inkstų nepakankamumas susijęs su hipoalbuminemija ir kraujo sutirštėjimu.

Skausmas

Smarkus skausmas (3 ir 4 laipsnio) dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 4 dinutuksimabo kurso dienas ir laikui bėgant dažnai nurimsta per kitus kursus.

Jei smarkiai skauda, Unituxin infuzijos greitį reikia sumažinti iki 0,875 mg/m²/val. jei skausmo negalima tinkamai numalšinti nepaisant infuzijos greičio sumažinimo ir maksimaliai taikomų palaikymo priemonių, Unituxin vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Prieš pradėdant kiekvieną dinutuksimabo infuziją prieš 20 minučių reikia per burną skirti paracetamolio ir kartoti kas 4–6 val., esant reikalui. Rekomenduojama reguliariai skirti kas 4–6 val, jei kartu yra skiriamas IL-2. Jei nuolat skauda, reikia skirti ibuprofeną per burną kas 6 val. tarp paracetamolio dozių. Jei yra trombocitopenija, kraujavimas ar inkstų funkcijos sutrikimas, ibuprofeno skirti negalima.

Rekomenduojama skirti į veną infuzijos būdu opioidus, pvz., morfino sulfatą, prieš kiekvieną dinutuksimabo infuziją ir tęsti infuzijos metu ir iki 2 val. užbaigus gydymą. Jei reikia malšinti skausmą, rekomenduojama papildomai leisti į veną vienartines opioidų dozes kas 2 valandas dinutuksimabo infuzijos metu. Jei netoleruojamas morfinas, galima skirti fentanilį ar hidromorfoną.

Galima skirti lidokaino infuziją į veną (2 mg/kg dozė su 50 ml 0.9 % natrio chlorido tirpalo) per 30 min. prieš pradėdant kiekvieną dinutuksimabo infuziją ir tęsti infuziją į veną 1 mg/kg/val. greičiu iki 2 val. po gydymo užbaigimo. Lidokaino infuziją reikia nutraukti, jeigu pacientui atsiranda svaigulys, tirpimas apie burną ar spengimas ausyse.

Morfino premedikacijos metu galima per burną skirti gabapentino 10 mg/kg/per parą dozę. Jei reikia, skausmui malšinti šią dozę galima palaipsniui padidinti (iki didžiausios 60 mg/kg/per parą arba 3600 mg/per parą dozės).

Hipotenzija

Prieš pradėdant dinutuksimabo infuziją prieš vieną valandą reikia suleisti į veną natrio chlorido 9 mg/ml (0.9%) injekcinio tirpalo (10 ml/kg). Jei pasireiškia hipotenzija, natrio chlorido injekciją galima pakartoti ar atsižvelgiant į klinikinę būklę suleisti į veną albumino ar eritrocitų masės. Taip pat rekomenduojama taikyti gydymą vazopresiniais vaistinėmis preparatais, jei reikia atstatyti tinkamą perfuzijos slėgį.

Neurologiniai akių sutrikimai

Gali pasireikšti akių sutrikimai, ypač po kartotinių kursų (žr. 4.8 skyrių). Šie pokyčiai paprastai laikui einant išnyksta. Prieš pradėdant gydymą pacientams reikia atlikti akių tyrimus ir stebėti dėl regos pokyčių.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dinutuksimabo imunoterapijos metu rekomenduojama reguliariai tikrinti kepenų funkciją.

Sisteminės infekcijos

Pacientams paprastai būna įstatytas centrinės venos kateteris ir, kadangi jiems buvo atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT), jų imuninė sistema yra nuslopinta gydymo metu ir todėl jiems yra sisteminės infekcijos išsivystymo pavojus. Pacientams neturi būti jokių sisteminės infekcijos požymių ir bet kokia nustatyta infekcija turi būti išgydyta prieš pradėdant gydymą.

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Pranešama apie elektrolitų palitimus pacientams, gydomiems Unituxin (žr. 4.8 skyrių). Gydant Unituxin reikia kasdien stebėti elektrolitus.

Netipinis hemolizinis ureminis sindromas

Pranešta apie hemolizinį ureminį sindromą, nesant patvirtintos infekcijos kuris privedė prie inkstų nepakankamumo, elektrolitų pokyčių, anemijos ir hipertenzijos. Reikia taikyti palaikomąsias priemones, įskaitant organizmo aprūpinimo skysčiais, elektrolitų pokyčių, hipertenzijos ir anemijos kontrolę.

Natrio suvartojimas

Šio vaisto dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų nebuvo atlikta. Negalima atmesti kartu vartojamų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos pavojaus.

Kortikosteroidai

Nerekomenduojama vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų dėl jų galimo poveikio imuninės sistemos sužadinimui, kuris būtinas dinutuksimabo terapiniam poveikiui.

I veną vartojami imunoglobulinai

Nerekomenduojama vartoti į veną imunoglobulinų po AKLT. Jei reikia, jų vartojimas turi būti apribotas pirmosiomis 100 dienų po AKLT, nes imunoglobulinai gali trukdyti nuo dinutuksimabo priklausomam ląsteliniam citotoksiniam poveikiui. Imunoglobulinų negalima vartoti dvi savaites prieš ir vieną savaitę po kiekvieno Unituxin kurso.

Farmakokinetinė sąveika

Sąveikos tyrimų nebuvo atlikta.

Farmakodinaminė sąveika

Sunkios alerginės reakcijos labiau tikėtinos skiriant dinutuksimabą kartu su IL-2. Todėl abu šiuos vaistinius preparatus skirti kartu reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie dinutuksimabo vartojimą nėštumo metu nėra.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Todėl šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Vaisingo amžiaus moterimis rekomenduojama vartoti kontraceptines priemones 6 mėnesius nutraukus gydymą Unituxin.

Žindymas

Žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną. Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar dinutuksimabas išsiskiria į motinos pieną. Gydymo Unituxin metu žindymą reikia nutraukti. Rekomenduojamas laikas nuo gydymo nutraukimo iki žindymo yra 6 mėnesiai.

Vaisingumas

Dinutuksimabo poveikis žmonių vaisingumui nežinomas. Vaisingumo tyrimų su gyvūnais nebuvo atlikta, tačiau nebuvo pastebėta jokio nepageidaujamo poveikio žiurkių patelių ir patinų veisimosi organams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Unituxin stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Keturiuose klinikiniuose dinutuksimabo tyrimuose (ANBL0032, ANBL0931, CCG-0935A ir DIV-NB-201),

jį skiriant pacientams (N=984), sergantiems didelės rizikos neuroblastoma, pastebėtų nepageidaujamų reakcijų santrauka pateikta 5 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos apibrėžtos kaip nepageidaujami reiškiniai, kurių tikėtinas ryšys su dinutuksimabo vartojimu, dažniau pasireiškė ANBL0032 atsitiktinių imčių, kontroliuojamo patvirtinamojo tyrimo metu dinutuksimabą, GM-KSF, IL-2 ir izotretinoiną vartojusių pacientų grupėje palyginus su izotretinoiną vartojusių kontroline grupe. Pradžioje pateikti terminai buvo koduoti pagal MedDRA (Reglamentuojamasis medicinos terminų žodynas) siūlomus terminus.

5 lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų į vaistą, pastebėtų vartojant dinutuksimabą kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu, santrauka. Kadangi šis vaistinis preparatas vartojamas kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu, sunku išaiškinti kiekvienos nepageidaujamos reakcijos priežastinį ryšį su konkrečiu vaistiniu preparatu.

Neuroblastomos tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (daugiau kaip 30 % pacientų) buvo hipotenzija (67 %), skausmas (66 %) padidintas jautrumas (56 %), karščiavimas (53 %), dilgėlinė (49 %), kapiliarų pralaidumo sindromas (45 %), anemija (45 %), hipokalemija (41 %), sumažėjęs trombocitų kiekis (40 %), hiponatremija (37 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (35 %), sumažėjęs limfocitų kiekis (34 %) ir sumažėjęs neutrofilų kiekis (31 %). Taip pat buvo pranešta apie papildomas alerginio pobūdžio nepageidaujamas reakcijas, įskaitant anafilaksinę reakciją (18 %) ir bronchų spazmą (4 %).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių tiriamiesiems, vartojusiems dinutuksimabą kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoiną, santrauka pateikta 5 lentelėje. Šios nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pagal dažnį. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios tyrimų su didelės rizikos neuroblastoma sergančiais pacientais, vartojusiais dinutuksimabą kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu, metu.

Organų sistemų klasės	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos
Infekcijos ir infestacijos		Infekcija, susijusi su įtaisais, padidėjęs imlumas infekcijoms, bakteriemija, enterokolitas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Febrilinė neutropenija	Netipinis hemolizinis ureminis sindromas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija, padidintas jautrumas	Citokinių išsiskyrimo sindromas	Seruminė liga
Endokrininiai sutrikimai			Hipertiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija, hiponatremija, hipokalcemija, hipofosfatemija, hipoalbuminemija, hiperglikemija, sumažėjęs apetitas	Hipomagnezemija, acidozė, hipoglikemija, sumažėjęs apetitas.	
Nervų sistemos sutrikimai		Neuralgija, periferinė neuropatija, galvos skausmas	Užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas
Akių sutrikimai		Miglotas matymas, fotofobija, vyzdžių išsiplėtimas	Nevienodi vyzdžiai

Organų sistemų klasės	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos
Širdies sutrikimai	Tachikardija (sinusinė, prieširdinė, skilvelinė)		Prieširdžių virpėjimas, skilvelių aritmija
Kraujagyslių sutrikimai	Kapiliarų pralaidumo sindromas, hipotenzija, hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Hipoksija, kosulys, dusulys	Bronchų spazmas, plaučių edema	Stridoras, gerklų edema
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas	Vidurių užkietėjimas, kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė, niežulys	Makulopapuliozinis bėrimas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas, proteinurija, hematurija	Inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, skausmas ¹ , veido patinimas	Periferinė edema, šaltkrėtys, nuovargis, irzlumas, reakcija injekcijos vietoje	
Tyrimai	Sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs limfocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs neutrofilų skaičius, padidėjęs aspartato aminotransferazės ir alanino aminotransferazės aktyvumas.	Padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs svoris.	Teigiamas kraujo pasėlis

¹ Įtraukti šie standartiniai terminai: pilvo skausmas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje, artralgija, nugaros skausmas, šlapimo pūslės skausmas, kaulų skausmas, krūtinės skausmas, veido skausmas, dantenu skausmas, krūtinės raumenų ir kaulų skausmas, mialgija, karklo skausmas, neuralgija, burnos ir ryklės skausmas, skausmas, galūnių skausmas, proktalgija.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kaip mažinti šio vaistinio preparato dozę ir nutraukti jo vartojimą žr. 4.2 skyriuje. Kokių veiksmų imtis atskirų nepageidaujamų reakcijų atvejais žr. 4.4 skyrių

Alerginės reakcijos

Sunkios infuzijos reakcijos, reikalaujančios skubaus gydymo, įskaitant kraujospūdžio palaikymą, bronchus plečiančias priemones, kortikosteroidus, infuzijos greičio sumažinimą, pertraukimą ar visišką Unituxin vartojimo nutraukimą, buvo veido ir viršutinių kvėpavimo takų edema, dusulys, bronchų spazmas, stridoras, dilgėlinė ir hipotenzija. Infuzijos reakcijos paprastai atsiradavo per 24 val. užbaigus Unituxin infuziją. 14 % pacientų nustatytos sunkios anafilaksinės ar alerginės reakcijos. Kai kuriais atvejais nebuvo galima atskirti infuzijos reakcijų nuo padidinto jautrumo ar alerginių reakcijų, nes iš dalies sutapdavo požymiai ir simptomai.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Kapiliarų pralaidumo sindromas buvo labai dažna nepageidaujama reakcija (pasireiškė 45 % pacientų), kuri pasireiškė dažniau tuomet, kai Unituxin buvo vartojamas kartu su IL-2; 14 % pacientų jis buvo sunkus (> 3 laipsnio)

Skausmas

Skausmas paprastai atsiradavo Unituxin infuzijos metu ir dažniausiai pasireiškėdavo kaip pilvo skausmas, generalizuotas skausmas, galūnių skausmas, nugaros skausmas, neuralgija, krūtinės raumenų ir kaulų skausmas ir artralgija; 41 % pacientų pasireiškė stiprus skausmas. Prieš kiekvieną Unituxin infuziją reikia suleisti analgetikų, įskaitant į veną leidžiamus opioidus, ir reikia tęsti gydymą jais iki dviejų valandų užbaigus Unituxin infuziją.

3 % pacientų nustatyta sensorinė neuropatija, 2 % – periferinė motorinė neuropatija ir mažiau kaip 1 % – sunki periferinė neuropatija.

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Elektrolitų pakitimai, įskaitant hiponatremiją ir hipokalemiją, pasireiškė mažiausiai 25 % pacientų, vartojusių Unituxin.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nebuvo nustatyta dinutuksimabo perdozavimo atvejų. Klinikinių tyrimų metu pagal tvarkaraštį skiriant dinutuksimabo dozes iki 120 mg/m² (60 mg/m²/per parą), nepageidaujamų reakcijų profilis buvo panašus, kaip aprašyta 4.8 skyriuje. Perdozavus pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymiai ir simptomai, ir taikyti atitinkamas gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas: L01XC16

Veikimo mechanizmas

Dinutuksimabas yra monokloninis chimerinis antikūnas, sudarytas iš pelės kintamųjų sunkiųjų ir lengvųjų grandžių sričių ir iš žmogaus IgG1 pastoviųjų sričių sunkiųjų grandžių ir kapa lengvųjų grandžių. Dinutuksimabas ypač reaguoja su gangliozidu GD2, kurio ekspresija labiausiai pasireiškia neuroblastomos ląstelių paviršiuje ir mažiausiai pasireiškia normalių žmogaus neuronų, periferinių skausmo skaidulų ir odos melanocitų paviršiuje.

Farmakodinaminis poveikis

Dinutuksimabas jungiasi prie neuroblastomos ląstelių linijų, kurios *in vitro* ekspresuoja GD2. Be to, *in vitro* buvo nustatytas jo nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksinis poveikis (ADCC) ir nuo komplemento priklausomas citotoksiškumas. Dinutuksimabas, priklausomai nuo dozės, sužadina keletą neuroblastomos ląstelių linijos irimą esant žmogaus efektorinėms ląstelėms, įskaitant periferinio kraujo mononuklearines ląsteles (PKML) ir sveikų donorų granuliocitus. Nustatyta, kad granuliocitai buvo veiksmingesni negu PKML sužadinant nuo dinutuksimabo priklausomą citotoksinį poveikį neuroblastomos ląstelėms; pridėjus GM-KSF pastebėtas padidintas ląstelių irimas. Be to, tyrimais *in vivo* nustatyta, kad vienas dinutuksimabas ir derinyje su IL-2, gali dalinai sustabdyti naviko augimą pelėms. Kadangi padidėja ADCC esant GM-KSF ir IL-2, buvo logiškai pagrįstas šių citokinų derinimas su dinutuksimabu klinikinių tyrimų metu.

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad dinutuksimabo sukeltas neurotoksinis poveikis greičiausiai yra dėl

mechaninės alodinių indukcijos, kuri gali būti sužadinta reaguojant dinutuksimabui su GD2 antigenu, esančiu ant periferinių nervinių skaidulų ir (arba) mielino paviršiaus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ANBL0032 buvo atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti dinutuksimabo, vartojamo kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu poveikį lyginant su vienu izotretinoinu, gydant tiriamuosius, sergančius didelės rizikos neuroblastoma. Didelės rizikos neuroblastoma buvo nustatyta remiantis paciento amžiumi (vyresni nei 12 mėnesių) ir auglio stadija diagnozės nustatymo metu ir (arba) biologinių rizikos faktorių, pvz., MYCN amplifikacijos buvimu.

Pacientai buvo nuo 11 mėnesių iki 15 metų amžiaus ir anksčiau buvo pasiekę bent dalinį atsaką po gydymo indukcinė chemoterapija ir po jos pravesta AKLT ir spinduliniu gydymu. Po AKLT 226 tiriamieji atsitiktiniu būdu 1:1 buvo paskirstyti į standartinės terapijos grupę (šeši izotretinoino kursai) ar į dinutuksimabo imunoterapijos grupę (penki kursai dinutuksimabo derinant su kaitaliojamais GM-KSF ir IL-2; šeši kursai derinant kartu su izotretinoinu). Dinutuksimabas buvo skiriamas 1–5 kursų metu keturias dienas iš eilės (4–7 dienomis) 17,5 mg/m²/per parą doze. GM-KSF buvo skiriamas 1, 3 ir 5 kursų metu kartą per parą 14 dienų 250 µg/m²/per parą doze. IL-2 buvo skiriamas kartu su dinutuksimabu pastovia infuzija į veną keturias dienas 2 ir 4 kursų pirmąją savaitę 3,0 MTV/m²/per parą doze ir 2 bei 4 kursų antrąją savaitę 4,5 MTV/m²/per parą doze. Kiekvieno iš šešių kursų metu per paskutines dvi savaites ir kontrolinės, ir dinutuksimabo imunoterapijos grupių tiriamieji taip pat vartojo per burną izotretinoino 160 mg/m²/per parą dozę (po 80 mg/m² du kartus per parą).

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo tyrėjo nustatytas išgyvenamumas be kitų reiškinų (EFS – angl. event-free survival), apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmojo atkryčio, ligos progresavimo, antrinio piktybinio auglio ar mirties. Pirminė ketintų gydyti (ITT) analizė parodė EFS pagerėjimą gydant dinutuksimabu kartu su izotretinoinu palyginus su gydymu vienu izotretinoinu. Tiriamųjų, gydytų dinutuksimabu kartu su izotretinoinu, 2 metų EFS buvo 66 % palyginus su 48 % tiriamųjų, kurie gavo vien izotretinoiną (logaritminio rango p = 0,033), nors šis skirtumas nepasiekė formalaus statistinio reikšmingumo pagal iš anksto nustatytą tarpinę analizės planą. Be to, kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas bendras išgyvenamumas (OS) per 3 metus po EFS analizės. Pastebėtas reikšmingas pagerėjimas tarp ITT tiriamųjų, atsitiktinai paskirtų vartoti dinutuksimabą su izotretinoinu lyginant su gydymu vienu izotretinoinu. Tiriamųjų gydytų dinutuksimabu kartu su izotretinoinu 3 metų OS buvo 80 % palyginus su 67 % tiriamųjų, kurie gavo vien izotretinoiną (logaritminio rango p = 0,0165). Ilgalakis bendras išgyvenamumas buvo vertinamas per 5 metų tolimesnį stebėjimą po EFS analizės ir buvo toliau tęsiamas norint parodyti, kad pacientų, gydytų dinutuksimabu, išgyvenamumas buvo didesnis, nei gydytų vienu izotretinoinu. Vertinant OS per 5 metus, gydytų dinutuksimabu išgyvenamumas buvo 74 % lyginant su 57 % gydytų vienu izotretinoinu (logaritminio rango p = 0,030).

Pogrūpių analizės pagal EFS ir OS atsaką parodė, kad pacientams, kuriems minimaliai pasireiškė likutinė liga, turintiems DNR hiperploidią ir tiems, kurie gavo išvalytus kaulų čiulpus, dinutuksimabo imunoterapija gali neduoti naudos.

Imunogeniškumas

Kaip ir kitų, gydymui vartojamų baltymų atveju, yra imunogeniškumo tikimybė. 409 tiriamųjų, dalyvavusių keliuose neuroblastomos tyrimuose ir davusių mėginius žmogaus antichimeriniams antikūnams (HACA) nustatyti, duomenys parodė, kad 71 (17 %) išsivystė surišantys antikūnai ir 15 (4 %) pasireiškė neutralizuojančių antikūnų atsakas. Dinutuksimabo koncentracijos plazmoje, ypač mažiausia koncentracija, linkusios būti mažesnės pacientams, pas kuriuos yra HACA. Aiškaus ryšio tarp šių antikūnų išsivystymo ir alerginių reakcijų nebuvo.

Antikūnų susidarymo dažnio nustatymas labai priklauso nuo mėginio jautrumo ir specifiškumo ir todėl antikūnų susidarymo dažnio dinutuksimabui lyginimas su antikūnų susidarymo dažniu kitiems preparatams gali būti klaidinantis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Unituxin neuroblastomos tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.1 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Dinutuksimabo farmakokinetika buvo įvertinta klinikinio tyrimo metu Unituxin skiriant kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu. Šiame tyrime 27 vaikams, sergantiems didelės rizikos neuroblastoma ($3,9 \pm 1,9$ metų amžiaus), buvo prarastas gydymas iki 5 ciklų Unituxin $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{per}$ parą dozę leidžiant infuzija į veną per 10 – 20 val. 4 dienas iš eilės kas 28 dienas. Vidutinė (\pm standartinis nuokrypis) didžiausia koncentracija plazmoje po 4-tos infuzijos buvo $11,5 (\pm 2,3) \text{ mcg/ml}$. Populiacijos farmakokinetikos analizės geometrinis pasiskirstymo tūrio vidurkis nusistovėjęs koncentracijai buvo apskaičiuotas 5,2 l.

Biotransformacija

Dinutuksimabas yra baltymas, kurį metabolizuoja visur esantys proteolitiniai fermentai suskaldydami į mažus peptidus ir į atskiras amino rūgštis. Klasikiniai biotransformacijos tyrimai nebuvo atlikti.

Eliminacija

Geometrinis klirenso vidurkis buvo apskaičiuotas $0,025 \text{ l/val.}$, kuris didėjo didėjant kūno svoriui. Galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apskaičiuotas $10 (\pm 6) \text{ parų}$.

Visų prieinamų klinikinių duomenų populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad dinutuksimabo farmakokinetikos nekeičia amžius, rasė, lytis, kartu skiriami vaistai (IL-2, GM-KSF) ir esantis kapiliarų pralaidumo sindromas, inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai. Tačiau HACA padidina dinutuksimabo klirensą maždaug 60 %.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Dinutuksimabas (arba pelių monokloninis antikūnas 14.18) buvo skiriamas pelėms, triušiams, žiurkėms ir šunims vienkartinėmis ar daugkartinėmis dozėmis, kurios buvo didesnės, nei klinikinė dozė. Atžymėtos su preparato vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos žiurkių kepenyse (pasireiškusios kraujo priplūdumu į centrinę skiltį, nenormaliu ląstelių dalijimusi, hepatoceliuliarine nekroze ir fibroze apie centrinę veną arba tarp skiltelių), kurios gali būti susijusios su kraujotakos sutrikimu ir su padidinta kraujodara (didelis retikulocitų santykis ir (arba) trombocitų skaičius, padidėjęs hematopoetinių ląstelių kiekis šlaunikaulio ir krūtinkaulio kaulų čiulpuose ir (arba) ekstramedulinė kraujodara kepenyse ir blužnyje). Šie pokyčiai buvo labai nežymūs arba nežymūs ir praėjo ar buvo linkę praeiti nutraukus preparato skyrimą. Nebuvo pastebėta jokių klinikinių CNS pakenkimo požymių.

Saugumo farmakologija

Skiriant dinutuksimabą cynomolgus beždžionėms nustatytas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, kuris pasireiškė nedideliu kraujospūdžio padidėjimu (vienam iš trijų gyvūnų) ir širdies susitraukimų dažnio padidėjimu (dviem iš trijų gyvūnų). Tiesioginio poveikio elektrokardiogramos parametrams ir kvėpavimo sistemai nebuvo pastebėta.

Kita

Ikiklinikinių dinutuksimabo kancerogeniškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai tyrimų nebuvo atlikta. Skiriant dinutuksimabą žiurkių patinams ir patelėms, esant ekspozicijai

mažiausiai 60 kartų didesnei nei klinikinė, nenustatyta jokių nepageidaujamų veisimosi organų reiškinių.

Iki šiol atliktų įprastų ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Šie tyrimai patvirtina dabartinę dinutuksimabo dozavimo schemą: 17,5 mg/m²/per parą skiriant keturias dienas paeiliui per penkis mėnesinius kursus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Polisorbatas 20 (E 432)
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

18 mėnesių

Praskiestas tirpalas

Praskiedus preparatas cheminiu ir fiziniu atžilgiu yra stabilus 24 val. aplinkos sąlygomis (žemesnėje kaip 25°C temperatūroje).

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti nedelsiant, nebent atidarymo / paruošimo / praskiedimo būdas užkerta kelią mikrobiniam užteršimui. Jei jis tuoj pat nevertojamas už laikymo laiką ir sąlygas atsako gydantis medikas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus I tipo stiklo flakonas su brombutilo gumos kamščiu ir aliumininiu nuplėšiamu uždoriu. Flakone yra 5 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Kartoninėje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tikslus Unituxin koncentrato infuziniam tirpalui kiekis, kurio reikia pacientui (žr. 4.2 skyrių), turi būti

suleistas į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0.9 %) injekcinio tirpalo maišelį.

Reikiamas dinutuksimabo kiekis turėtų būti ištrauktas ir suleistas į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0.9 %) injekcinio tirpalo maišelį. Tirpalas turėtų būti sumaišytas atsargiai pavartant.

Skiesti reikia aseptinėmis sąlygomis. Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Apie praskiesto tirpalo tinkamumo laiką žr. 6.3 skyriuje. Praskiestas infuzinis tirpalas turi būti suvartotas per 24 val. nuo paruošimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Jungtinė Karalystė
Tel: +44 (0)1932 664884
Faksas: +44 (0)1932 573800
El. paštas: druginfo@unither.com

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1022/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. **BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per šešis mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Aprašymas	Terminas
<p>Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PASS). Norint įvertinti dinutuksimabo ilgalaikį saugumą pacientams, sergantiems didelės rizikos neuroblastoma (įskaitant centrinę ir periferinę nervų sistemas, organų disfunkcijos paplitimą, poveikį augimui ir endokrininės sistemos išsivystymui, klausos netekimą, toksinį poveikį širdžiai ir išgyvenamumą) pareiškėjas turi atlikti ir pateikti saugumo registro duomenis.</p> <p>Tyrimo protokolas turi būti pateiktas per 3 mėnesius nuo EK sprendimo.</p> <p>Klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta iki</p>	<p>06/2029</p>
<p>PASS. Norint geriau apibūdinti Unituxin saugumą ir imunogeniškumą ir jo poveikį vaisto ekspozicijai pareiškėjas turi atlikti saugumo tyrimą ir pateikti jo rezultatus.</p> <p>Klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta iki</p>	<p>12/2018</p>

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Unituxin 3,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
dinutuksimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

1 ml koncentrato yra 3,5 mg dinutuksimabo.
Viename 5 ml flakone yra 17,5 mg dinutuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas
Polisorbatas 20
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas
17,5 mg/5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1022/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Unituxin 3,5 mg/ml sterilus koncentratas
dinutuksimabas
Praskiedus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

17,5 mg/5 ml

6. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Unitoxin 3,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui dinutuksimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Kartais vaikas, kuris vartoja šį vaistą, galbūt perskaitys šį pakuotės lapelį, bet paprastai jį skaitys tėvai ir (arba) globėjai. Nepaisant to, šiame lapelyje kreipiamasi „Jūs“.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Unitoxin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Unitoxin
3. Kaip bus skiriamas Unitoxin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Unitoxin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Unitoxin ir kam jis vartojamas

Kas yra Unitoxin

Unitoxin yra vaistas nuo vėžio, kurio veikioji medžiaga yra dinutuksimabas, kuris priklauso vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, grupei. Jie veikia taip pat, kaip ir natūraliai organizmo gaminami antikūnai. Jie padeda imuninei sistemai nusitaikyti į tam tikras ląsteles, pvz., vėžines ląsteles, „prilipdami“ prie jų.

Kam vartojamas Unitoxin

Unitoxin vartojamas gydyti didelės rizikos neuroblastomas kūdikiams, vaikams ir paaugliams nuo 12 mėnesių iki 17 metų amžiaus.

Neuroblastoma yra vėžio rūšis, kuri auga iš pakitusių organizmo nervinių ląstelių. Kai kurios neuroblastomos priskiriamos didelės rizikos tipui, jei vėžys paplito po įvairias kūno vietas ir jei jis turi tam tikros rūšies ląsteles. Didelės rizikos neuroblastomos labiau linkusios atsinaujinti po gydymo.

Norint sumažinti vėžio atsinaujinimo pavojų paskutinėje gydymo stadijoje skiriamas Unitoxin, kad būtų pašalinti nedideli ligos židiniai, kurie gali būti likę po chemoterapijos, chirurginio gydymo ir autologinės (paties paciento) kraujo ląstelių transplantacijos.

Kaip veikia Unitoxin

Unitoxin atpažįsta ir prisitvirtina prie ląstelių paviršiaus esančio darinio vadinamo GD2. GD2 yra neuroblastomos ląstelių paviršiuje. Kai Unitoxin prisitvirtina prie GD2 ant vėžinių ląstelių, paciento imuninė sistema pradeda atakuoti šias ląsteles ir sunaikina jas.

Unituxin užlaiko ligos progresavimą ar jos atkrytį ir pailginą išgyvenamumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Unituxin

Unituxin vartoti negalima, jei:

- jeigu yra alergija dinutuksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei nesate tikras, pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja prieš Jums suleidžiant dinutuksimabą.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja prieš Jums pradėdant leisti Unituxin:

- jei Jums kada nors yra buvę traukulių;
- jei sergate kepenų liga;
- jei Jūsų kraujo tyrimuose yra mažai baltųjų kraujo kūnelių arba trombocitų;
- jei yra kvėpavimo sutrikimų, pvz., dusulys ilsintis;
- jei sergate inkstų liga;
- jei sergate kokia nors infekcine liga.

Jei kas nors iš išvardytų aukščiau tinka Jums (ar jei nesate dėl to tikri), pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja prieš Jums pradėdant leisti Unituxin.

Pirmą kartą suleidus Unituxin ir vėliau gydymo eigoje Jums gali pasireikšti:

- **Alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios (anafilaksinės reakcijos), ar kitos reakcijos į infuziją.** Iš karto pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jei Jums pasireiškė kokia nors reakcija ar infuzijos metu arba po jos. Jos yra labai dažnos (pasitaiko dažniau kaip 1 iš 10 žmonių). Alerginės reakcijos požymiai gali būti odos išbėrimas, dilgėlinė, veido ar gerklės patinimas, svaigulys, greitas širdies plakimas (palpitacija), dusulys ir apsunkintas kvėpavimas, karščiavimas, pykinimas, sąnarių skausmai. Jūs būsite atidžiai stebimas, ar nepasireiškia šie simptomai Jums leidžiant šį vaistą. Jums bus paskirtas antihistamininis vaistas, kuris neleis pasireikšti alerginėms reakcijoms.
- **Kapiliarų pralaidumo sindromas** – dėl kraujo komponentų prasisunkimo per mažų kraujagyslių sienelę gali greitai atsirasti rankų, kojų ir kitų kūno dalių patinimais, greitai nukristi kraujospūdis, svaigti galva ir pasunkėti kvėpavimas.
- **Skausmas** – pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jei pajusite kokį nors skausmą. Gydymo metu tai atsitinka labai dažnai (pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 žmonių). Jums paskirs skausmą malšinančius vaistus (pvz., paracetamolį, ir morfiną), kurie neleis pasireikšti skausmui ir jį numalšins. Apie šalutinį poveikį, susijusį su skausmu, daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.
- **Mažas kraujospūdis** – dėl to gali svaigti galva ir galite nualpti.
- **Akių sutrikimai** – jei pastebėsite akių sutrikimus ar matymo pokyčius, pasakykite gydytojui ar slaugytojai.
- **Kraujo infekcijos** – pasakykite gydytojui, jei pastebite karščiavimą, šaltkrėtį ar jaučiate silpnumą ar svaigulį.
- **Nervų sutrikimai** – gali pasireikšti tirpimas, dilgčiojimas ar deginimas plaštakose, pėdose, kojose ar rankose, sumažėjęs jautrumas ar silpnumas atliekant judesius (periferinė neuropatija).

Žr. 4 skyriuje visą žinomo šalutinio poveikio sąrašą.

Tyrimai ir patikrinimai

Šio vaisto vartojimo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus ir gali patikrinti akis.

Kiti vaistai ir Unituxin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Tai aktualu ir be recepto įsigytiems vaistams, ir augaliniams vaistams.

Ypač pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jeigu neseniai vartojote:

- vaistus, vadinamus kortikosteroidais – šie vaistai gali pakenkti Jūsų imuninei sistemai, kuri yra labai svarbi, kad veiktų Unituxin;
- į veną leidžiamus imunoglobulinus – Jums negalima vartoti šio vaisto dvi savaites prieš pradėdant gydymą Unituxin ir mažiausiai vieną savaitę užbaigus gydymą.

Jei kas nors iš išvardytų aukščiau tinka Jums (ar jei nesate dėl to tikri), pasitarkite su savo gydytoju ar slaugytoja prieš Jums pradėdant leisti Unituxin.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš pradėdant Jums leisti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja.
- Jeigu nevartojate kontraceptinių priemonių ir galite pastoti, prieš pradėdant Jums leisti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Rekomenduojama nutraukus gydymą šiuo vaistu 6 mėnesius vartoti kontraceptines priemones.

Žindymas

- Jei žindote, prieš pradėdant Jums leisti šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja.
- Gydymo šiuo vaistu metu žindyti negalima. Nežinoma, ar šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną. Rekomenduojamas laikas nuo gydymo nutraukimo iki žindymo yra 6 mėnesiai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Unituxin turi daug šalutinių poveikių ir tai gali pakenkti jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Unituxin sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip bus skiriamas Unituxin

Unituxin Jums suleis gydytojas arba slaugytoja ligoninėje. Jis bus leidžiamas lašeline būdu į veną (infuzija į veną).

Unituxin vartojamas kartu su kitais trimis vaistais:

- izotretinoinu,
- GM-KSF,
- IL-2.

Šių vaistų Jums bus skirti šeši kursai. Kiekvienas kursas truks vieną mėnesį. Jums nebus skiriami visi šie vaistai kiekvieno kurso metu.

Kiek bus skiriama

Unituxin bus Jums skiriamas per penkis iš šešių kursų. Rekomenduojama dozė yra 17,5 mg/m². Gydytojas nustatys dozę remdamasis Jūsų kūno paviršiaus plotu.

Per 1, 3 ir 5 kursus (mėnesius)

- Unituxin bus leidžiamas lašeline būdu į veną maždaug 10 val. kiekvieną dieną keturias dienas.
- GM-KSF skiriamas arba suleidžiant po oda, arba lašeline būdu suleidžiant į veną kiekvieną dieną 14 dienų.
- Izotretinoiną vartosite per burną paskutines 14 kiekvieno kurso dienų.

Per 2 ir 4 kursus (mėnesius)

- Unituxin bus leidžiamas lašeline būdu į veną maždaug 10 valandų kiekvieną dieną keturias dienas.
- IL-2 bus skiriamas lašeline būdu į veną keturias dienas iš eilės (nepertraukiama infuzija) – kiekvieno kurso pirmosios savaitės pirmąsias keturias dienas ir antrosios savaitės pirmąsias keturias dienas.
- Izotretinoiną vartosite per burną paskutines 14 kiekvieno kurso dienų.

Per 6 kursą (mėnesį)

- Jūs vartosite tikrai izotretinoiną per burną.

Infuzijos metu ir po jos Jus tikrins gydytojas ar slaugytoja. Norint sumažinti šalutinio poveikio riziką, gydytojas galės padidinti leidžiamą Unituxin infuzijos laiką iki 20 val. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kuris yra skiriamas kartu su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu pastebėsite:

- bet kokios rūšies alerginę ar kitokią reakciją injekcijos vietoje – požymiai gali būti odos išbėrimas, dilgėlinė, veido ar gerklės patinimas, svaigulys, greitas širdies plakimas (palpitacija), dusulys ir apsunkintas kvėpavimas, karščiavimas, pykinimas, skausmai sąnariuose;
- greitai pasireiškiantį rankų, kojų ir kitų kūno dalių patinimą, greitą kraujospūdžio kritimą, apsvaigimą ir kvėpavimo sutrikimus (kapiliarų pralaidumo sindromas);
- bet kokį skausmą: pilvo, gerklės, krūtinės, veido, plaukų, pėdų, kojų ar rankų (tirpimas, dilgčiojimas ar deginimas), nugaros, kaklo, sąnarių, kaulų, raumenų, burnos, akių, lyties organų.

Išvardytas poveikis labai dažnas (pasitaiko dažniau kaip 1 iš 10 žmonių).

Jei pastebėsite bet kokį iš šių požymių, tuoj pat pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kitas šalutinis poveikis, kurį galite patirti vartodami šį vaistą:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- kosulys,
- niežulys,
- apetito praradimas,
- viduriavimas, pykinimas,
- mažas kraujospūdis – dėl to gali svaigti galva ir galite nualpti – arba aukštas kraujospūdis
- pakitę kraujo tyrimai, pvz., mažas trombocitų skaičius, mažas raudonųjų ar baltųjų kraujo kūnelių kiekis, maža albuminų koncentracija (dėl to gali atsirasti patinimai ir silpnumas bei nuovargis), sutrikusi kepenų veikla, mažas kalio, natrio, kalcio, fosfatų, kiekis ar didelė gliukozės koncentracija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- svorio netekimas, svorio padidėjimas,
- šaltkrėtys,
- galvos skausmas,
- nuovargis, dirglumas,
- vidurių užkietėjimas, kraujas išmatose,
- kūno nervų pakenkimas, kuris gali sutrikdyti judesius,
- miglotas matymas, padidėjęs jautrumas šviesai, akių vyzdžių išsiplėtimas,
- negalėjimas šlapintis, kraujas ar baltymas šlapime.
- padidėjęs pavojus susirgti infekcija, ypač infekciją nuo prietaisų, kuriais leidžiami Jums vaistai,
- kraujo ar žarnų infekcijos,

- odos pakitimai injekcijos vietoje – išbėrimas raudonais mažais gumbeliais,
- pakitę kraujo tyrimai, pvz., maža magnio, gliukozės koncentracija, didelis rūgščių ar kreatinino kiekis.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- nelygūs vyzdžiai,
- skystis plaučiuose ar aplink juos,
- inkstų nepakankamumas,
- skydliaukės aktyvumo padidėjimas,
- seruminė liga – liga panaši į alergiją,
- pakitęs širdies ritmas,
- užpakalinės galvos smegenų dalies patinimas (užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas) – jo simptomai gali būti aukštas kraujospūdis, galvos skausmas, traukuliai, matymo ar elgesio pakitimai, mieguistumas ar nuovargis,
- netipinis hemolizinis ureminis sindromas – liga, pažeidžianti kraujo sistemą ir inkstus - jos simptomai gali būti nepraeinantys į gripą panašūs simptomai, sumišimas, letargija, apetito netekimas ar tamsios spalvos šlapimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede [nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Unitoxin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus vaistas cheminiu ir fiziniu atžvilgiu yra stabilus aplinkos sąlygomis (žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje). Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant.

Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebite kokias nors daleles ar spalvos pakitimus.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Gydytojas ar slaugytoja išmes vaistus, kurių Jūs nebevartojate. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Unituxin sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dinutuksimabas. Viename 5 ml flakone yra 17,5 mg dinutuksimabo. Kiekviename koncentrato mililitre yra 3,5 mg dinutuksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, polisorbato 20 (E 432), natrio chloridas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos apie natrių žr. 2 skyriuje.

Unituxin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Unituxin yra skaidrus bespalvis infuzinis tirpalas, tiekiamas skaidriame stikliniame flakone. Kartoninėje dėžutėje yra vienas flakonai.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

United Therapeutics Europe, Ltd.
 Unither House
 Curfew Bell Road
 Chertsey
 Surrey
 KT16 9FG
 Jungtinė Karalystė
 Tel: +44 (0)1932 664884
 Faksas: +44 (0)1932 573800
 El. paštas: druginfo@unither.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus interneto puslapius apie retas ligas ir jų gydymą. Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Dozavimas ir vartojimo metodas

Unituxin vartojamas tik tai ligoninėje ir turi būti leidžiamas prižiūrint gydytojui, patyrusiam taikant onkologinį gydymą. Jis turi būti leidžiamas sveikatos priežiūros specialisto, pasiruošusio gydyti sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksiją, tokioje vietoje, kur nedelsiant galima būtų panaudoti visas gaivinimo priemones.

Dozavimas

Unituxin turi būti skiriami penki kursai infuzija į veną, paros dozė 17,5 mg/m². Per 1, 3 ir 5 kursus (kiekvienas kursas trunka maždaug 24 dienas) jis leidžiamas nuo 4 iki 7 dienos, o per 2 ir 4 kursus (kiekvienas kursas trunka maždaug 28 dienas) leidžiamas nuo 8 iki 11 dienos.

Gydymo schemą sudaro dinutuksimabas, GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinas, skiriami per šešis iš eilės einančius kursus. Visa dozavimo schema pateikta 1 lentelėje ir 2 lentelėje.

1 lentelė. 1, 3 ir 5 kursų Unituxin, GM-KSF ir izotretinoino dozavimo grafikas

Diena	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24
GM-KSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimabas ²				X	X	X	X								
Izotretinoinas ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius (GM-KSF): 250 µg/m²/per parą suleidžiant arba po oda (primygtinai rekomenduojama), arba infuzija į veną per 2 valandas.

² Dinutuksimabas: 17,5 mg/m²/ per parą suleidžiant infuzija į veną per 10–20 valandų.

³ Izotretinoinas: kūno svoriui esant didesniai nei 12 kg: 80 mg/m² skiriant per burną du kartus per parą. Visa dozė 160 mg/m²/ per parą; kūno svoriui esant 12 kg ar mažesniai: 2,67 mg/kg skiriant per burną du kartus per parą iki visos paros dozės 5,33 mg/kg/ per parą (suapvalinkite dozę iki arčiausio 10 mg)

2 lentelė. 2 ir 4 kursų Unituxin ir IL-2 dozavimo grafikas; 2, 4 ir 6 kursų izotretinoino dozavimo grafikas.

Diena	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12-14	15-28
IL-2 ¹	X	X	X	X				X	X	X	X		
Dinutuksimabas ²								X	X	X	X		
Izotretinoinas ³													X

¹ Interleukinas-2 (IL-2): 3 MTV/m²/ per parą suleidžiant pastovia infuzija į veną per 96 valandas 1–4 dienomis ir

4,5 MTV/m²/ per parą 8–11 dienomis.

² Dinutuksimabas: 17,5 mg/m²/ per parą suleidžiant infuzija į veną per 10–20 valandų.

³ Izotretinoinas: kūno svoriui esant didesniai nei 12 kg: 80 mg/m² skiriant per burną du kartus per parą. Visa dozė 160 mg/m²/ per parą; kūno svoriui esant 12 kg ar mažesniai: 2,67 mg/kg skiriant per burną du kartus per parą iki visos paros dozės 5,33 mg/kg/ per parą (suapvalinkite dozę iki arčiausio 10 mg)

Prieš pradėdami kiekvieną gydymo kursą 3 lentelėje peržiūrėkite sąrašą kriterijų, kurie turi būti įvertinti.

3 lentelė. Klinikiniai kriterijai, kurie turi būti įvertinti prieš pradėdami kiekvieną Unituxin kursą.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (CNS)	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite kurso pradžią iki toksinis poveikis CNS nesumažės iki 1 laipsnio ar visai neišnyks ir (arba) nebus gerai kontroliuojami traukuliai.	
Kepenų funkcijos sutrikimas	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite pirmojo kurso pradžią iki alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas nebus mažiau nei 5 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR). Atidėkite 2–6 kursų pradėjimą iki ALT aktyvumas nebus mažiau nei 10 kartų viršijantis VNR.	
Trombocitopenija	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite kurso pradžią iki trombocitų skaičius bus mažiausiai 20 000/μl.Jei pas pacientą yra metastazės CNS, atidėkite kurso pradėjimą ir skirkite trombocitų masės transfuzijas iki trombocitų skaičius bus mažiausiai 50 000/μl.	
Kvėpavimo sutrikimai	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite kurso pradėjimą iki praeis dusulys ramybėje ir (arba) periferinis deguonies prisotinimas bus mažiausiai 94 % kvėpuojant kambario oru.	
Inkstų funkcijos sutrikimas	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite kurso pradžią iki kreatinino klirensas arba glomerulų filtracijos greitis (GFG) bus mažiausiai 70 ml/min/1.73 m²	
Sisteminė infekcija arba sepsis	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite kurso pradžią iki infekcija arba sepsis praeis.	
Leukopenija	
<ul style="list-style-type: none">Atidėkite pirmojo kurso pradžią iki absoliutus fagocitų skaičius (AFS) bus mažiausiai 1 000/μl.	

Be anksčiau paminėtų kriterijų, reikia kliniškai įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių funkcijas.

Dozės keitimas

4 lentelėje pateikti dinutuksimabo, GM-KSF ir IL-2 dozės keitimo nurodymai. Jei pacientai atitinka gydymo šiais vaistais nutraukimo kriterijus, gydymą reikia tęsti izotretinoinu pagal klinikinius parodymus.

4 lentelė. Dozės pakeitimo nurodymai gydant nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias skiriant dinutuksimabą derinyje su GM-KSF, IL-2 ir izotretinoinu.

Alerginės reakcijos	
<i>1 ar 2 laipsnio</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none">Sumažinkite infuzijos greitį iki 0,875 mg/m²/val.Taikykite palaikomas priemones.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none">Atstatykite pradinį infuzijos greitį. Jei netoleruoja, sumažinkite greitį iki 0,875 mg/m²/val.
<i>3 ar 4 laipsnio</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none">Tuo pat nutraukite dinutuksimabo ir į veną leidžiamo GM-KSF ar IL-2 vartojimą.Taikykite palaikomas priemones.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none">Jei taikant anksčiau paminėtas priemones simptomai ir požymiai greitai praeina, galima vėl tęsti dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nebeskirkite GM-KSF ar IL-2 iki kitos dienos. • GM-KSF kursų metu skirkite 50 % GM-KSF dozės pradedant kita diena ir, jei ji toleruojama, užbaigus dinutuksimabo dozavimą šiame kurse, galima skirti visą dozę GM-KSF. • IL-2 kursų metu skirkite 50 % IL-2 dozės pradedant kita diena ir tęskite iki kurso pabaigos. • Jei simptomai pasikartoja pridėjus GM-KSF ar IL-2, nutraukite GM-KSF ar IL-2 ir dinutuksimabo vartojimą. • Jei simptomai praeina kitą dieną, vėl atnaujinkite dinutuksimabo infuziją toleruojamu greičiu be GM-KSF ar IL-2.
Pasikartojimas	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą šiai dienai. • Jei simptomai šią dieną praeina, kitą dieną vėl tęskite gydymą su premedikacija intensyvios terapijos skyriuje.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Visų tolesnių kursų su GM-KSF ar IL-2 metu išlaikykite toleruojamą dinutuksimabo infuzijos greitį.
Anafilaksija	
<i>3 ar 4 laipsnio</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą.
Kapiliarų pralaidumo sindromas	
<i>3 laipsnio (sunkus)</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir į veną leidžiamo GM-KSF ar IL-2 skyrimą. • Taikykite palaikomąsias priemones.
Išsprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Atnaujinkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu. • Kitą dieną atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 skyrimą 50 % doze iki paskutinės dinutuksimabo dozės suleidimo šiame kurse.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Jei pacientas toleravo 50 % GM-KSF ar IL-2 dozės, pradėkite šia doze ir leiskite dinutuksimabą 0,875 mg/m²/val. greičiu. Jei toleruojama, padidinkite GM-KSF ar IL-2 iki visos dozės kitą dieną. • Jei netoleruojama 50 % GM-KSF dozė, likusių GM-KSF kursų metu skirkite vien dinutuksimabą. • Jei netoleruojama 50 % IL-2 dozė, pakeiskite jį GM-KSF likusių IL-2 kursų metu.
<i>4 laipsnio (gyvybei pavojingas)</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą šiam kursui. • Taikykite palaikomąsias priemones.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Jei IL-2 kurso metu pasireiškė kapiliarų pralaidumo sindromas, pakeiskite jį GM-KSF likusiems IL-2 kursams. • Jei kapiliarų pralaidumo sindromas pasireiškė GM-KSF kurso metu, kitų GM-KSF kursų metu skirkite vien dinutuksimabą.
Hiponatremija	
<i>4 laipsnio (gyvybei pavojinga) - < 120 mmol/l nepaisant tinkamo gydymo skysčiais</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Hipotenzija	
<i>Simptominis ir (arba) sistolinis KS mažesnis nei 70 mmHg arba daugiau kaip 15 % mažesnis už pradinį</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir į veną leidžiamo GM-KSF ar IL-2 skyrimą. • Taikykite palaikomąsias priemones.
Išsprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Atnaujinkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu. • Jei kraujospūdis (KS) išlieka stabilus mažiausiai 2 valandas, atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 vartojimą. • Jei KS išlieka stabilus mažiausiai 2 valandas atnaujinus GM-KSF ar IL-2 vartojimą, padidinkite dinutuksimabo infuzijos greitį iki 1,75 mg/m²/val.
Pasikartojimas	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą. • Jei KS yra stabilus, atnaujinkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu.

Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Jei KS išlieka stabilus, kitą dieną atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 vartojimą 50 % doze. • Kai vartojami kartu su dinutuksimabu, pradėkite nuo 50 % GM-KSF ar IL-2 dozės. Po to, jei toleruojama, padidinkite dozę iki visos ir skirkite iki kurso pabaigos. • Jei netoleruojama 50 % GM-KSF dozė, likusio kurso metu skirkite vien dinutuksimą. • Jei netoleruojama 50 % IL-2 dozė, likusio kurso metu skirkite vieną dinutuksimą.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Pradėkite vartoti GM-KSF ar IL-2 50 % doze ir, jei toleruojama, padidinkite iki visos dozės kitą dieną. • Jei netoleruojama 50 % GM-KSF dozė, likusių GM-KSF kursų metu skirkite vien dinutuksimą. • Jei netoleruojama 50 % IL-2 dozė, pakeiskite jį GM-KSF likusių IL-2 kursų metu.
Neurologiniai akių sutrikimai	
<i>Išsiplėtęs vizydas su vangiu šviesos refleksu</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Skirkite dinutuksimabo infuziją 0,875 mg/m²/val. greičiu ir atnaujinkite GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Pasikartojimas	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo, GM-KSF ir IL-2 vartojimą likusių kursų metu.
Tolesni kursai	<ul style="list-style-type: none"> • Jei pakitimai išlieka stabilūs ar pagerėja prieš kitą kursą, skirkite dinutuksimabo 0,875 mg/m²/val. ir visą dozę GM-KSF ar IL-2. • Jei toleruojama ir simptomai neblogėja, kitiems kursams skirkite dinutuksimabo 1,75 mg/m²/val. • Jei simptomai pasikartoja, nutraukite dinutuksimabo, GM-KSF ir IL-2 vartojimą likusių kursų metu.
Seruminė liga	
<i>4 laipsnio (gyvybei pavojinga)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Sisteminė infekcija arba sepsis	
<i>3 ar 4 laipsnio</i>	
Atsiradus simptomams	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą likusiam šiam kursui.
Išsisprendus	<ul style="list-style-type: none"> • Tęskite kitus suplanuotus dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 kursus.
Skausmas	
<i>4 laipsnio</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 skyrimą.
Periferinė neuropatija	
<i>2 laipsnio periferinė motorinė neuropatija</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
<i>3 laipsnio (jutimo pokyčiai trunkantys ilgiau kaip 2 savaites, objektyvus motorinis silpnumas) ar 4 laipsnio.</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.
Netipinis hemolizinis ureminis sindromas	
	<ul style="list-style-type: none"> • Visam laikui nutraukite dinutuksimabo ir GM-KSF ar IL-2 vartojimą.

Vaikų populiacija

Unituxin saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 12 mėnesių, dar neištirtas.

Vartojimo metodas

Unituxin negalima suleisti į veną srove arba visą dozę iškart.

Jis turi būti suleidžiamas infuzija į veną per 10 valandų. Infuzija pradedama 0,875 mg/m²/val. greičiu ir tęsiama tokiu greičiu 30 minučių; po to greitis padidinamas iki 1,75 mg/m²/val. ir likusi infuzija leidžiama tokiu greičiu, jei jis toleruojamas. Infuzijos trukmė gali būti pratęsta iki 20 valandų, norint sumažinti infuzijos metu pasireiškiančias reakcijas, jei jos tinkamai nekontroliuojamos kitomis priemonėmis. Infuziją reikia nutraukti po 20 val., net jei per tą laikotarpį nesuleidžiama visa dozė.

Prieš pradėdant kiekvieną infuziją reikia apsvarstyti premedikacijos tikslingumą.

Nurodymai, kaip praskiesti vaistinių preparatų, prieš jį skiriant, pateikti PCS 6.6 skyriuje.

Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas (4 laipsnio) veikliajai arba bet kuriai PCS 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Alerginės reakcijos

Reikia skirti premedikaciją antihistamininiais preparatais (pvz., hidroksizinu ar difenhidraminu) suleidžiant juos į veną maždaug prieš 20 minučių prieš pradėdant kiekvieną dinutuksimabo infuziją. Rekomenduojama prireikus antihistamininius vaistinius preparatus pakartotinai leisti kas 4–6 valandas Unituxin infuzijos metu. Užbaigus Unituxin infuziją pacientus reikia stebėti 4 val., ar neatsiranda reakcijos į infuziją požymiai ir simptomai.

Leidžiant dinutuksimabą šalia lovos turi būti paruošti epinefrinas (adrenalinas) ir hidrokortizonas, kad pasireiškus gyvybei pavojingoms alerginėms reakcijoms, juos būtų galima nedelsiant suleisti į veną. Rekomenduojama tokias reakcijas gydyti hidrokortizonu suleidžiant į veną visą dozę iš karto (*bolius* būdu) ir epinefrino kas 3–5 minutes leidžiant visą dozę iš karto, jei reikia, priklausomai nuo klinikinio poveikio.

Priklausomai nuo alerginės reakcijos sunkumo infuzijos greitį reikia sumažinti arba nutraukti gydymą.

Kapiliarų pralaidumo sindromas

Labiau tikėtina, kad kapiliarų pralaidumo sindromas pasireiškis skiriant dinutuksimabą kartu su IL-2. Rekomenduojama skirti metolazoną per burną ar furozemidą į veną kas 6–12 val., jei reikia. Priklausomai nuo klinikinio poveikio turi būti papildomai skiriamas deguonis, taikomas kvėpavimą palaikomasis gydymas, ir taikoma pakeičiamasis gydymas albuminiais,

Būdingi simptomai ir požymiai buvo šie: hipotenzija, išplitusi edema, ascitas, dusulys, plaučių edema ir ūminis inkstų nepakankamumas susijęs su hipoalbuminemija ir kraujo sutirštėjimu.

Skausmas

Smarkus skausmas (3 ir 4 laipsnio) dažniausiai pasireiškia per pirmąsias 4 dinutuksimabo kurso dienas ir laikui bėgant dažnai nurimsta per kitus kursus.

Jei smarkiai skauda, Unituxin infuzijos greitį reikia sumažinti iki 0,875 mg/m²/val. Jei sumažinus infuzijos greitį ir taikant visas skausmą malšinančias priemones, jo numalšinti nepavyksta, Unituxin vartojimą reikia nutraukti.

Prieš pradėdant kiekvieną dinutuksimabo infuziją prieš 20 minučių reikia per burną skirti paracetamolio ir kartoti kas 4–6 val., esant reikalui. Rekomenduojama reguliariai skirti kas 4–6 val, jei kartu yra skiriamas IL-2. Jei nuolat skauda, reikia skirti ibuprofeną per burną kas 6 val. tarp paracetamolio dozių. Jei yra trombocitopenija, kraujavimas ar inkstų funkcijos sutrikimas, ibuprofeno skirti negalima.

Rekomenduojama skirti į veną infuzijos būdu opioidus, pvz., morfino sulfatą, prieš kiekvieną dinutuksimabo infuziją ir tęsti infuzijos metu ir iki 2 val. užbaigus gydymą. Jei reikia malšinti skausmą, rekomenduojama papildomai leisti į veną vienkartinės opioidų dozes kas 2 valandas dinutuksimabo infuzijos metu. Jei

netoleruojamas morfinas, galima skirti fentanilį ar hidromorfoną.

Galima skirti lidokaino infuziją į veną (2 mg/kg dozė su 50 ml 0.9 % natrio chlorido tirpalo) per 30 min. prieš pradėdant kiekvieną dinutuksimabo infuziją ir tęsti infuziją į veną 1 mg/kg/val. greičiu iki 2 val. po gydymo užbaigimo. Lidokaino infuziją reikia nutraukti, jeigu pacientui atsiranda svaigulys, tirpimas apie burną ar spengimas ausyse.

Morfino premedikacijos metu galima per burną skirti gabapentino 10 mg/kg/per parą dozę. Jei reikia, skausmui malšinti šią dozę galima palaipsniui padidinti (iki didžiausios 60 mg/kg/per parą arba 3600 mg/per parą dozės).

Hipotenzija

Prieš pradėdant dinutuksimabo infuziją prieš vieną valandą reikia suleisti į veną natrio chlorido 9 mg/ml (0.9%) injekcinio tirpalo (10 ml/kg). Jei pasireiškia hipotenzija, natrio chlorido injekciją galima pakartoti ar atsižvelgiant į klinikinę būklę suleisti į veną albumino ar eritrocitų masės. Taip pat rekomenduojama taikyti gydymą vazopresiniais vaistiniais preparatais, jei reikia atstatyti tinkamą perfuzijos slėgį.

Neurologiniai akių sutrikimai

Gali pasireikšti akių sutrikimai, ypač po kartotinių kursų. Šie pokyčiai paprastai laikui einant išnyksta. Prieš pradėdant gydymą pacientams reikia atlikti akių tyrimus ir stebėti dėl regos pokyčių.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dinutuksimabo imunoterapijos metu rekomenduojama reguliariai tikrinti kepenų funkciją.

Sisteminės infekcijos

Pacientams paprastai būna įstatytas centrinės venos kateteris ir, kadangi jiems buvo atlikta autologinių kamieninių ląstelių transplantacija, jų imuninė sistema yra nuslopinta gydymo metu ir todėl jiems yra sisteminės infekcijos išsivystymo pavojus. Pacientams neturi būti jokių sisteminės infekcijos požymių ir bet kokia nustatyta infekcija turi būti išgydyta prieš pradėdant gydymą.

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Gauta pranešimų apie elektrolitų palitimus pacientams, gydomiems Unituxin. Gydant Unituxin reikia kasdien stebėti elektrolitus.

Netipinis hemolizinis ureminis sindromas

Pranešta apie hemolizinį ureminį sindromą, nesant patvirtintos infekcijos kuris privedė prie inkstų nepakankamumo, elektrolitų pokyčių, anemijos ir hipertenzijos. Reikia taikyti palaikomąsias priemones, įskaitant organizmo aprūpinimo skysčiais, elektrolitų pokyčių, hipertenzijos ir anemijos kontrolę.

Natrio suvartojimas

Šio vaisto dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.