

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāta satur 3,5 mg dinutuksimaba (*dinutuximab*).

Katrs flakons satur 17,5 mg dinutuksimaba 5 ml.

Dinutuksimabs ir himēriska cilvēka/peles monoklonāla antivielas, kas sintezēta peļu mielomas šūnu līnijā (Sp2/0) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs 5 ml flakons satur 17,2 mg nātrija. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Unituxin ir paredzēts augsta riska neiroblastomas ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 mēnešiem līdz 17 gadiem, kuri iepriekš saņēmuši indukcijas ķīmijterapiju un sasnieguši vismaz daļēju atbildes reakciju, pēc kuras veikta mieloablācija un autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT). To lieto kombinācijā ar granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GMCSF), interleikīnu2 (IL-2) un izotretinoīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Unituxin ir paredzēts lietošanai tikai stacionāros, un tas jāievada ārsta, kuram ir pieredze onkoloģisko pacientu ārstēšanā, uzraudzībā. Tas jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir gatavs smagu alerģisku reakciju, tai skaitā anafilakses, ārstēšanai, vietā, kur nekavējoties ir pieejams viss reanimācijas pakalpojumu spektrs.

Devas

Unituxin ievada intravenozas infūzijas veidā, piecu ārstēšanas kursu laikā, lietojot dienas devu 17,5 mg/m². 1., 3. un 5. kursa laikā (katrs kurss ilgst aptuveni 24 dienas) to ievada no 4. līdz 7. dienai, bet 2. un 4. kursa laikā (katrs kurss ilgst aptuveni 28 dienas) to ievada no 8. līdz 11. dienai.

Ārstēšanas shēmā ietilpst dinutuksimabs, GMCSF, IL-2 un izotretinoīns, ko lieto sešus kursus pēc kārtas. Pilna devu lietošanas shēma ir attēlota 1. tabulā un 2. tabulā.

1. tabula. Unituxin, GMCSF un izotretinoīna devu lietošanas shēma 1., 3. un 5. kursā

Diena	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.-24.
GMCSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimabs ²				X	X	X	X								
Izotretinoīns ³											X	X	X	X	X

¹ Granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošais faktors (GMCSF): 250 µg/m²/dienā, ko ievada vai nu subkutānas injekcijas veidā (stingri ieteicams), vai arī intravenozas infūzijas veidā 2 stundu laikā.

² Dinutuksimabs: 17,5 mg/m²/dienā, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 10-20 stundu laikā.

³ Izotretinoīns: ja ķermeņa masa lielāka nekā 12 kg: 80 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 160 mg/m²/dienā; ja ķermeņa masa ir mazāka par 12 kg: 2,67 mg/iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 5,33 mg/kg/dienā (noapaļojiet devu līdz tuvākajiem 10 mg).

2. tabula. Unituxin un IL-2 devu lietošanas shēma 2. un 4. kursā un izotretinoīna devu lietošanas shēma 2., 4. un 6. kursā

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		
Dinutuksimabs ²								X	X	X	X		
Izotretinoīns ³													X

¹ Interleikīns2 (IL-2): no 1. līdz 4. dienai 3 MSV/m²/dienā, ko ievada nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā 96 stundu laikā, un no 8. līdz 11. dienai 4,5 MSV/m²/dienā.

² Dinutuksimabs: 17,5 mg/m²/dienā, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 10 - 20 stundu laikā.

³ Izotretinoīns: ja ķermeņa masa lielāka nekā 12 kg – 80 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 160 mg/m²/dienā; ja ķermeņa masa mazāka par 12 kg – 2,67 mg/kg iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 5,33 mg/kg/dienā (noapaļojiet devu līdz tuvākajiem 10 mg).

Pirms katra ārstēšanas kursa uzsākšanas skatīt 3. tabulu, kurā attēlots izvērtējamo kritēriju saraksts.

3. tabula. Klīniskie kritēriji, kas jāizvērtē pirms katra ārstēšanas kursa uzsākšanas ar Unituxin

Centrālās nervu sistēmas (CNS) toksicitāte
Atlieciet kursa uzsākšanu, kamēr CNS toksicitāte nav samazinājusies līdz 1. pakāpei vai izzudusi un/vai pietiekami labi tiek kontrolēti epileptiskie traucējumi.
Aknu darbības traucējumi
Atlieciet pirmā kursa uzsākšanu, kamēr alanīna aminotransferāzes (AlAT) koncentrācija nav samazinājusies līdz rādītājam, kas mazāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR). Atlieciet 2.- 6. kursa uzsākšanu, kamēr AlAT koncentrācija nav samazinājusies līdz rādītājam, kas mazāk nekā 10 reizes pārsniedz NAR.
Trombocitopēnija
- Atlieciet kursa uzsākšanu, kamēr trombocītu skaits ir vismaz 20 000/µl. - Ja pacientam ir metastāzes CNS, atlieciet kursa uzsākšanu un pārleijiet trombocītus, uzturot trombocītu skaitu vismaz 50 000/µl.
Elpošanas sistēmas traucējumi
Atlieciet ārstēšanas kursa uzsākšanu, kamēr nav izzudusi aizdusa miera stāvoklī un/vai skābekļa piesātinājums perifērajās asinīs, uzturoties iekštelpās, ir vismaz 94%.
Nieru darbības traucējumi
Atlieciet ārstēšanas kursa uzsākšanu, kamēr kreatinīna klīrenss vai glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) ir vismaz 70 ml/min/1,73 m².
Sistēmiska infekcija vai sepse
Atlieciet kursa uzsākšanu, kamēr nav izārstēta sistēmiskā infekcija vai sepse.
Leikopēnija
Atlieciet pirmā kursa uzsākšanu, kamēr absolūtais fagocītu skaits (AFS) ir vismaz 1 000/µl.

Papildus iepriekš minētajiem kritērijiem, ārstam pēc saviem ieskatiem jāizvērtē pacienta kardiovaskulārās funkcijas.

Devas izmaiņas

4. tabulā sniegtas vadlīnijas dinutuksimaba, GMCSF un IL-2 devas izmaiņām. Ja pacients atbilst šo zāļu lietošanas pārtraukšanas kritērijiem, ārstēšanu var turpināt ar izotretinoīnu atbilstoši klīniskajām indikācijām.

4. tabula. Devas izmaiņu vadlīnijas, lai mazinātu nevēlamās blakusparādības, kas radušās, lietojot dinutuksimabu kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu

Alerģiskas reakcijas	
<i>1. vai 2. pakāpe</i>	
Simptomu parādīšanās	- Samaziniet infūzijas ātrumu līdz 0,875 mg/m²/h. - Uzsāciet simptomātisku terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pēc simptomu izzušanas	Atjaunojiet infūziju ar tās sākotnējo ātrumu. Ja tās panesamība ir slikta, samaziniet infūzijas ātrumu līdz 0,875 mg/m²/h.
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	
Simptomu parādīšanās	- Nekavējoties pārtrauciet dinutuksimaba ievadīšanu un intravenozo GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Uzsāciet simptomātisku terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pēc simptomu izzušanas	- Ja, veicot iepriekš minētos pasākumus, simptomi strauji izzūd, dinutuksimaba infūziju var atsākt ar ātrumu 0,875 mg/m²/h. - Neatsāciet GMCSF vai IL-2 lietošanu līdz nākamajai dienai. - Attiecībā uz GMCSF kursiem: sākot ar nākamo dienu, ievadiet 50% no GMCSF devas, un ja novērojama laba panesamība, var lietot pilnu GMCSF devu pēc tam, kad ievadīta kuršam paredzētā dinutuksimaba deva. - Attiecībā uz IL-2 kursiem: sākot ar nākamo dienu, ievadiet 50% no IL-2 devas, un turpiniet atlikušo kursa laiku. - Ja, pievienojot GMCSF vai IL-2, simptomi atkārtojas, pārtrauciet GMCSF vai IL-2 un dinutuksimaba lietošanu. - Ja simptomi nākamajā dienā izzūd, atsāciet dinutuksimaba lietošanu, ievadot to ar panesamo ātrumu, nepievienojot GMCSF vai IL-2.
Simptomu atkārtošāšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 lietošanu attiecīgajā dienā. - Ja simptomi tajā dienā izzūd, atsāciet lietošanu nākamajā dienā intensīvas terapijas nodaļā, veicot premedikāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nākamie kursi	Visos nākamajosursos, lietojot kopā ar GMCSF vai IL-2, izmantojiet panesamo dinutuksimaba infūzijas ātrumu.
Anafilakse	
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	
	Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms	
<i>3. pakāpe (smags)</i>	
Simptomu parādīšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba ievadīšanu un intravenozo GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Uzsāciet simptomātisku terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pēc simptomu izzušanas	- Atsāciet dinutuksimaba infūziju ar ātrumu 0,875 mg/m²/h. - Nākamajā dienā atsāciet GMCSF vai IL-2 lietošanu, ievadot 50% no devas, turpiniet lietot līdz pēdējai dinutuksimaba devai attiecīgā ārstēšanas kursa laikā.
Nākamie kursi	- Ja pacients panesa 50% no GMCSF vai IL-2 devas, sāciet ar šo devu un dinutuksimaba ievadīšanas ātrumu 0,875 mg/m²/h. Ja panesamība ir laba, nākamajā dienā palieliniet GMCSF vai IL-2 devu līdz pilnai devai. - Ja, ievadot 50% no GMCSF devas, panesamība ir slikta, atlikušajos GMCSFursos ievadiet tikai dinutuksimabu. - Ja, ievadot 50% no IL-2 devas, panesamība ir slikta, atlikušajos IL-2ursos aizstājiet to ar GMCSF.

4. pakāpe (dzīvībai bīstams)	
Simptomu parādīšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 lietošanu attiecīgajā kursā. - Uzsāciet simptomātisku terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nākamie kursi	- Ja kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms parādās IL-2 kursa laikā, atlikušajos IL-2ursos aizstājiet to ar GMCSF. - Ja kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms parādās GMCSF kursa laikā, atlikušajos GMCSFursos ievadiet tikai dinutuksimabu.
Hiponatriēmija	
<i>4.pakāpe (dzīvībai bīstams) - < 120 mmol/l, neskatoties uz pietiekamu šķidruma ievadīšanu</i>	
	Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Hipotensija	
<i>Simptomātiska hipotensija un/vai sistoliskais AS zemāks par 70 mmHg, vai pazemināšanās ir lielāka nekā 15% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli</i>	
Simptomu parādīšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba ievadīšanu un intravenozo GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Uzsāciet simptomātisku terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pēc simptomu izzušanas	- Atsāciet dinutuksimaba infūziju ar ātrumu 0,875 mg/m²/h. - Ja asinsspiediens (AS) ir stabils vismaz 2 stundas, atsāciet GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Ja AS ir stabils vismaz 2 stundas pēc GMCSF vai IL-2 lietošanas atsākšanas, palieliniet dinutuksimaba infūzijas ātrumu līdz 1,75 mg/m²/h.
Simptomu atkārtošanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - AS stabilizējoties, atsāciet dinutuksimaba ievadīšanu ar ātrumu 0,875 mg/m²/h.
Pēc simptomu izzušanas	- Ja AS ir stabils, nākamajā dienā atsāciet GMCSF vai IL-2 ievadīšanu, lietojot 50% no devas. - Lietojot kopā ar dinutuksimabu, GMCSF vai IL-2 ievadīšanu uzsāciet, lietojot 50% no devas. Ja panesamība ir laba, palieliniet devu līdz pilnai devai un lietojiet atlikušo kursa laiku. - Ja, ievadot 50% no GMCSF devas, panesamība ir slikta, atlikušajā kursa daļā ievadiet tikai dinutuksimabu. - Ja, ievadot 50% no IL-2 devas, panesamība ir slikta, atlikušajā kursa daļā ievadiet tikai dinutuksimabu.
Nākamie kursi	- Uzsāciet GMCSF vai IL-2 lietošanu, ievadot 50% no devas, ja panesamība ir laba, nākamajā dienā palieliniet devu līdz pilnai devai. - Ja, ievadot 50% no GMCSF devas, panesamība ir slikta, atlikušajos GMCSFursos ievadiet tikai dinutuksimabu. - Ja, ievadot 50% no IL-2 devas, panesamība ir slikta, atlikušajos IL-2ursos aizstājiet to ar GMCSF.
Acu neiroloģiskie traucējumi	
<i>Zīlītes paplašināšanās ar pavājinātu gaismas refleksu</i>	
Simptomu parādīšanās	Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Pēc simptomu izzušanas	Ievadiet dinutuksimabu ar ātrumu 0,875 mg/m²/h un atsāciet GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Simptomu atkārtošanās	Pārtrauciet dinutuksimaba, GMCSF un IL-2 lietošanu atlikušajosursos.
Nākamie kursi	- Ja pirms nākamā kursa izmaiņas ir stabilas vai vērojama uzlabošanās, ievadiet dinutuksimabu ar ātrumu 0,875 mg/m²/h un pilnu GMCSF vai IL-2 devu. - Ja panesamība ir laba un simptomi nepasliktinās, nākamajosursos ievadiet dinutuksimabu ar ātrumu 1,75 mg/m²/h. - Ja simptomi atkārtojas, pārtrauciet dinutuksimaba, GMCSF un IL-2 lietošanu atlikušajosursos.
Seruma slimība	

<i>3. vai 4. pakāpe (dzīvībai bīstama)</i>	
	• Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Sistēmiska infekcija vai sepse	
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	
Simptomu parādīšanās	• Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 lietošanu atlikušajā kursa daļā.
Pēc simptomu izzušanas	• Turpiniet lietot nāamos ieplānotos dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 kursus.
Sāpes	
<i>4. pakāpe</i>	
	• Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Perifēra neiropātija	
<i>2. pakāpes perifērā motorā neiropātija</i>	
	• Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
<i>3. pakāpe (izmainīta jutība vairāk nekā 2 nedēļas, objektīvs motorais vājums) vai 4. pakāpe</i>	
	• Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms	
	• Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.

Pediatriskā populācija

Unituxin drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 mēnešiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

Unituxin nedrīkst ievadīt intravenozi ar spiedienu vai bolus injekcijas veidā.

Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 stundu laikā. Infūziju uzsāk ar devas ievadīšanas ātrumu 0,875 mg/m²/h un 30 minūtes turpina ievadīt ar šo ātrumu; pēc tam ātrumu palielina līdz 1,75 mg/m²/h un labas panesamības gadījumā turpina ievadīt ar šo ātrumu atlikušo infūzijas laiku. Infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 20 stundām, lai samazinātu nevēlamās blakusparādības infūzijas laikā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu), kurām nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz citu simptomātisko terapiju. Infūzija pēc 20 stundām jāpārtrauc, arī tad, ja šajā laika periodā nevar ievadīt pilnu devu.

Pirms katras infūzijas vienmēr jāapsver premedikācijas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība (4. pakāpe) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alerģiskas reakcijas

Aptuveni 20 minūtes pirms katras dinutuksimaba infūzijas jāievada premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem (piem., hidroksizīnu vai difenhidramīnu) intravenozas injekcijas veidā. Unituxin infūzijas laikā antihistamīna līdzekļu ievadīšanu ieteicams atkārtot ik pēc 4 - 6 stundām pēc nepieciešamības. 4 stundas pēc Unituxin infūzijas pabeigšanas pacienti jānovēro, vai nerodas infūzijas reakcijas simptomi un pazīmes.

Dinutuksimaba ievadīšanas laikā pacienta tuvumā jābūt ātri pieejamam intravenozi ievadāmam epinefrīnam (adrenālīns) un hidroksizonam, lai kupētu dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas. Šādu reakciju ārstēšanai ieteicams ievadīt hidroksizonu intravenozas bolus injekcijas veidā un epinefrīnu intravenozas bolus injekcijas veidā ik pēc 3 - 5 minūtēm, pēc vajadzības, atbilstoši klīniskai atbildes reakcijai.

Atkarībā no alerģisko reakciju smaguma, infūzijas ātrums jāsamazina vai ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma attīstība ir iespējamāka, ja dinutuksimabu lieto vienlaicīgi ar IL-2. Ieteicams lietot metolazonu iekšķīgi vai furosemīdu intravenozi reizi 6 - 12 stundās pēc nepieciešamības. Papildu skābekļa padeve, elpošanas funkciju nodrošinoši pasākumi un albumīna aizstājterapija jāizmanto pēc nepieciešamības atbilstoši klīniskai atbildes reakcijai.

Raksturīgie simptomi un pazīmes ir hipotensija, ģeneralizēta tūska, ascīts, aizdusa, plaušu tūska un akūta nieru mazspēja, kas saistīta ar hipoalbuminēmiju un asins plazmas apjoma samazināšanos.

Sāpes

Stipras sāpes (3. vai 4. pakāpe) visbiežāk parādās pirmā 4 dienu dinutuksimaba kursa laikā, laika gaitā nākamajosursos tās bieži mazinās.

Stipru sāpju gadījumā Unituxin infūzijas ātrums jāsamazina līdz 0,875 mg/m²/stundā. Unituxin lietošana jāpārtrauc, ja, neskatoties uz infūzijas ātruma samazināšanu un maksimālu simptomātisko terapiju, sāpes pietiekami nesamazinās (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

20 minūtes pirms katras dinutuksimaba infūzijas uzsākšanas iekšķīgi jālieto paracetamols, un lietošana jāatkārto ik pēc 4 - 6 stundām pēc nepieciešamības. Regulāra lietošana ik pēc 4 - 6 stundām ir ieteicama, ja vienlaicīgi tiek ievadīts IL-2. Ja ir pastāvīgas sāpes, intervālā starp paracetamola lietošanu iekšķīgi jālieto ibuprofēns ik pēc 6 stundām. Ibuprofēnu nedrīkst lietot, ja pastāv trombocitopēnijas, asiņošanas vai nieru darbības traucējumu pazīmes.

Pirms katras dinutuksimaba infūzijas intravenozas infūzijas veidā ieteicams ievadīt opioīdu, piemēram, morfīna sulfātu, kā arī turpināt tā intravenozu infūziju ārstēšanas laikā un laika periodā līdz 2 stundām pēc ārstēšanas pabeigšanas. Lai mazinātu sāpes dinutuksimaba infūzijas laikā, ieteicams ievadīt papildu intravenozas opioīda bolus devas pēc nepieciešamības, bet ne biežāk kā reizi 2 stundās. Ja morfīnam ir slikta panesamība, var izmantot fentanilu vai hidromorfonu.

30 minūtes pirms katras dinutuksimaba infūzijas ievadīšanas uzsākšanas var ievadīt lidokaīnu intravenozas infūzijas veidā (2 mg/kg, pievienojot 50 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumam), un šo ievadīšanu intravenozas infūzijas veidā ar ātrumu 1 mg/kg/h var turpināt līdz 2 stundām pēc ārstēšanas pabeigšanas. Lidokaīna infūzijas ievadīšana jāpārtrauc, ja pacientam parādās reibonis, periorāls nejutīgums vai troksnis ausīs.

Uzsākot premedikāciju ar morfīnu, iekšķīgi var lietot gabapentīnu devā 10 mg/kg/dienā. Devu vēlāk var palielināt (līdz maksimāli 60 mg/kg/dienā vai 3 600 mg/dienā), ja tas nepieciešams sāpju mazināšanai.

Hipotensija

Tieši pirms dinutuksimaba infūzijas intravenozi vienas stundas laikā jāievada 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdums (10 ml/kg). Ja parādās hipotensija, šo ievadīšanu var atkārtot, vai arī intravenozi var ievadīt albumīnu vai eritrocītu masu atbilstoši klīniskajām indikācijām. Lai atjaunotu pietiekamu perfūzijas spiedienu, nepieciešamības gadījumā ieteicams lietot arī vazokonstriktīvus līdzekļus.

Acu neiroloģiskie traucējumi

Var parādīties acu patoloģijas, īpaši atkārtotu ārstēšanas kursu gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Parasti šīs izmaiņas laika gaitā izzūd. Pacienti pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic oftalmoloģiskā izmeklēšana, kā arī pacienti jānovēro, vai viņiem neveidojas redzes traucējumi.

Aknu darbības traucējumi

Dinutuksimaba imūnterapijas laikā ieteicama regulāra aknu darbības kontrole.

Sistēmiskas infekcijas

Parasti pacientiem terapijas laikā ir centrālais venozais katetrs *in situ* un iepriekšējas ACŠT dēļ visticamāk ir novājināta imūnā sistēma, tādēļ pastāv sistēmisku infekciju attīstības risks. Pirms ārstēšanas uzsākšanas

pacienti nedrīkst būt norādes par sistēmisku infekciju, kā arī jebkādi konstatētai infekcijai jābūt pietiekami kontrolētai.

Novirzes no normas laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Pacientiem, kuri lietoja Unituxin, ziņoja par novirzēm elektrolītu rādītājos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Unituxin terapijas laikā katru dienu jākontrolē elektrolītu rādītāji.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Ziņots par hemolītiski urēmisko sindromu bez dokumentētas infekcijas, kas izraisīja nieru mazspēju, novirzes elektrolītu rādītājos, anēmiju un hipertensiju. Jāveic simptomātiska ārstēšana, tai skaitā jākontrolē hidratācijas statuss, novirzes elektrolītu rādītājos, hipertensija un anēmija.

Nātrija uzņemšana

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Tas nozīmē, ka būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Mijiedarbības risku ar vienlaicīgi lietotām zālēm nevar izslēgt.

Kortikosteroīdi

Sistēmiska kortikosteroīdu lietošana nav ieteicama, jo tie var ietekmēt imūnās sistēmas aktivāciju, kas ir nepieciešama dinutuksimaba terapeitiskai iedarbībai.

Intravenoza imūnglobulīna ievadīšana

Pēc ACŠT nav ieteicama intravenoza imūnglobulīna ievadīšana. Ja nepieciešams, to var ievadīt laika periodā līdz 100 dienām pēc ACŠT, jo imūnglobulīni var ietekmēt no dinutuksimaba atkarīgo celulāro citotoksicitāti. Imūnglobulīnu nedrīkst ievadīt divas nedēļas pirms un vienu nedēļu pēc Unituxin kursa pabeigšanas.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Smagu alerģisko reakciju attīstība ir iespējama, ja dinutuksimabu lieto vienlaicīgi ar IL-2. Tāpēc, lietojot šo zāļu kombināciju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par dinutuksimaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc šīs zāles grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ieteicams lietot kontracepciju 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar Unituxin pārtraukšanas.

Barošana ar krūti

Zināms, ka cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā. Informācija par dinutuksimaba izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Terapijas laikā ar Unituxin bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Ieteicamais laika posms starp ārstēšanas pārtraukšanu un barošanu ar krūti ir 6 mēneši.

Fertilitāte

Dinutuksimaba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, tomēr žurku tēviņiem un mātītēm netika konstatēta nevēlama iedarbība uz reproduktīvās sistēmas orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Unituxin spēcīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots četros dinutuksimaba klīniskajos pētījumos (ANBL0032, ANBL0931, CCG0935A un DIVNB201) pacientiem (N=984) ar augsta riska neuroblastomu, ir apkopotas 5. tabulā. Par nevēlamām blakusparādībām ANBL0032 randomizētā, kontrolētā, pivotālā pētījumā tika uzskatīti tie nevēlamie notikumi, kurus biežāk novēroja dinutuksimaba, GMCSF, IL-2 un izotretinoīna grupā salīdzinājumā ar izotretinoīna kontroles grupu un kuriem bija ticama, ar darbības mehānismu pamatota saistība ar dinutuksimaba terapiju. Sākotnēji ziņotos terminus kodēja, pārvēršot par ieteicamiem terminiem (*preferred terms*) (izmantojot Medicīnisko vārdnīcu reglamentējošo pasākumu īstenošanai [*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*]).

5. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot dinutuksimabu kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu. Tā kā zāles lieto kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu, ir sarežģīti noteikt katras nevēlamās blakusparādības cēlonisko saistību ar konkrētām zālēm.

Neuroblastomas pētījumos visbiežāk (vairāk nekā 30% pacientu) ziņoja par šādām nevēlamām blakusparādībām: hipotensiju (67%), sāpēm (66%), paaugstinātu jutību (56%), drudzi (53%), nātreni (49%), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu (45%), anēmiju (45%), hipokaliēmiju (41%), samazinātu trombocītu skaitu (40%), hiponatriēmiju (37%), paaugstinātu alanīna aminotransferāzes koncentrāciju (35%), samazinātu limfocītu skaitu (34%) un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu (31%). Ziņoja arī par nevēlamām blakusparādībām, kas raksturīgas alergiskai atbildes reakcijai, tai skaitā anafilaktisku reakciju (18%) un bronhospazmām (4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots personām, kas lietoja dinutuksimabu kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu, ir apkopotas 5. tabulā. Šīs nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sagrupētas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pētījumos pacientiem ar augsta riska neuroblastomu, kuri lietoja dinutuksimabu kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		Ar ierīci saistīta infekcija, palielināta uzņēmība pret infekcijām, bakterēmija, enterokolīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Febrila neitropēnija	Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība	Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Seruma slimība
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipertireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipokalciēmija, hipofosfatēmija, hipoalbuminēmija,	Hipomagnēmija, acidoze, hipoglikēmija,	

	hiperglikēmija, ēstgribas samazināšanās		
Nervu sistēmas traucējumi		Neiralģija, perifēra neiropātija, galvassāpes	Atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms
Acu bojājumi		Neskaidra redze, fotofobija, midriāze	Nesimetriskas acu zīlītes
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija (sinusa, priekškambaru, kambaru)		Priekškambaru fibrilācija, kambaru aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, hipotensija, hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Hipoksija, klepus, aizdusa	Bronhu spazmas, plaušu tūska	Stridors, balsenes tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, vemšana, slikta dūša	Aizcietējums, asiņošana kuņģa-zarnu trakta lejasdaļā	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene, nieze	Makulopapulozi izsitumi	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture, proteīnūrija, hematūrija	Nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, sāpes ¹ , sejas tūska	Perifēra tūska, drebuļi, nogurums, aizkaitināmība, reakcija injekcijas vietā	
Izmeklējumi	Samazināts trombocītu skaits, samazināts limfocītu skaits, samazināts leukocītu skaits, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, paaugstināta aspartāta aminotransferāzes koncentrācija, paaugstināta alanīna aminotransferāzes koncentrācija	Paaugstināta gamma-glutamīltransferāzes koncentrācija, paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs, ķermeņa masas palielināšanās	Pozitīvs asins uzsējums

¹ Ietver šādus ieteicamos terminus: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, artralģija, sāpes mugurā, sāpes urīnpūslī, sāpes kaulos, sāpes krūškurvī, sāpes sejā, sāpes smaganās, muskuļu-kaulu sāpes krūškurvī, mialģija, sāpes kakla daļā, neiralģija, orofaringeālas sāpes, sāpes, sāpes ekstremitātē un proktalģija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Informāciju par šo zāļu devas pakāpenisku samazināšanu vai lietošanas pārtraukšanu skatīt 4.2. apakšpunktā. Informāciju par rīcību noteiktu nevēlamo blakusparādību gadījumā skatīt 4.4. apakšpunktā.

Alerģiskas reakcijas

Tika novērotas šādas nopietnas, ar infūziju saistītas reakcijas, kuru gadījumā bija nepieciešama steidzama iejaukšanās, tai skaitā asinsspiediena uzturēšana, terapija ar bronhodilatatoriem, kortikosteroīdiem, infūzijas

ātruma samazināšana, infūzijas pārtraukšana vai pilnīga Unituxin lietošanas pārtraukšana: sejas un augšējo elpceļu tūska, aizdusa, bronhu spazmas, stridor, nātrene un hipotensija. Ar infūziju saistītās reakcijas parasti radās Unituxin infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas. 14% pacientu tika ziņots par nopietnām anafilaktiskām/alergiskām reakcijām. Dažos gadījumos simptomu pārklāšanās dēļ nebija iespējams diferencēt ar infūziju saistītās reakcijas un paaugstinātas jutības/alergiskās reakcijas.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms bija ļoti bieža nevēlamā blakusparādība (45% pacientu), kas biežāk radās, lietojot Unituxin kombinācijā ar IL-2, šis sindroms bija nopietns (≥ 3 . pakāpi) 14% pacientu.

Sāpes

Sāpes parasti radās Unituxin infūzijas laikā, visbiežāk ziņoja par sāpēm vēderā, vispārējām sāpēm, sāpēm ekstremitātēs, sāpēm mugurā, neiralģiju, muskuļu-kaulu sāpēm krūškurvī un artralģiju, 41% pacientu bija stipras sāpes. Pirms katras Unituxin devas jāveic premedikācija ar pretsāpju līdzekļiem, tai skaitā intravenoza opioīdu ievadīšana, un pretsāpju līdzekļu lietošana jāturpina līdz divām stundām pēc Unituxin lietošanas pabeigšanas. 3% pacientu tika ziņots par perifēro sensoro neiropātiju un 2% pacientu tika ziņots par perifēro motoro neiropātiju; mazāk nekā 1% pacientu tika konstatēta smaga perifērā neiropātija.

Novirzes no normas laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Vismaz 25% pacientu, kuri lietoja Unituxin, konstatēja novirzes elektrolītu rādītājos – hiponatriēmiju un hipokaliēmiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Par dinutuksimaba pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots. Klīniskajos pētījumos tika lietotas dinutuksimaba devas, kas nepārsniedza 120 mg/m² (60 mg/m²/dienā), un novērotais nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs 4.8. apakšpunktā aprakstītajam profilam. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas; ATK kods: L01XC16.

Darbības mehānisms

Dinutuksimabs ir monoklonāla himēriska antiViela, kurai vieglās un smagās ķēdes variālie reģioni veidoti no peles-žurkas daļas, bet IgG1 smagās ķēdes un vieglās kappa ķēdes konstantie reģioni – no cilvēka daļas. Dinutuksimabs specifiski reaģē ar gangliozīdu GD2, kas lielā daudzumā atrodas uz neiroblastomas šūnu virsmām, bet ļoti nelielā daudzumā – uz normāliem cilvēka neironiem, perifērām sāpju impulsus vadošām nervu šķiedrām un ādas melanocītiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Konstatēts, ka dinutuksimabs *in vitro* saistās ar neiroblastomas šūnu līnijām, uz kuru virsmas atrodas GD2. Turklāt konstatēts, ka tas *in vitro* ierosina gan no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC), gan no komplementa atkarīgo citotoksicitāti. Turklāt, cilvēka

efektoro šūnu, tai skaitā no veselīgiem donoriem iegūtu perifēro asins mononukleāro šūnu (*peripheral blood mononuclear cells* – PBMC) un granulocītu, klātbūtnē dinutuksimabs nodrošina vairāku neiroblastomas šūnu līniju lizēšanos atkarībā no devas lieluma. Konstatēts, ka granulocīti darbojas daudz efektīvāk par PBMC, ierosinot no dinutuksimaba atkarīgo neiroblastomas šūnu citotoksicitāti, un GMCSF pievienošana pastiprina šūnu lizēšanos. Turklāt, *in vivo* pētījumos pelēm konstatēts, ka dinutuksimaba monoterapija vai kombinācija ar IL-2 var daļēji inhibēt audzēja augšanu. ADCC pastiprināšanās GMCSF un IL-2 klātbūtnē pamato šo citokīnu kombināciju ar dinutuksimabu klīniskajos pētījumos.

Neklīniskajos pētījumos konstatēts, ka dinutuksimaba neirotoksicitāti, visticamāk, ierosina mehāniska allodīnija, ko varētu radīt dinutuksimaba mijiedarbība ar GD2 antigēnu, kas atrodas uz perifēro nervu šķiedru un vai/mielīna virsmas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ANBL0032 bija randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā izvērtēja dinutuksimaba, lietota kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu, iedarbību salīdzinājumā ar izotretinoīna monoterapijas iedarbību personām ar augsta riska neiroblastomu. Augsta riska neiroblastomas klasifikācijai par pamatu izmantoja pacienta vecumu (vairāk nekā 12 mēneši) un audzēja stadiju diagnozes noteikšanas brīdī, un/vai bioloģisko riska faktoru, piemēram, MYCN amplifikāciju.

Pacienti bija vecumā no 11 mēnešiem līdz 15 gadiem un pēc iepriekšējas indukcijas ķīmijterapijas bija sasnieguši vismaz daļēju atbildes reakciju, kurai sekoja ACŠT un staru terapija. Pēc ACŠT 226 personas attiecībā 1:1 tika randomizēti iekļautas grupā, kas saņēma standarta terapiju (sešus izotretinoīna kursus), vai grupā, kas saņēma dinutuksimaba imūnterapiju (pieci dinutuksimaba kursi kombinācijā ar pārmaiņus lietotu GMCSF un IL-2 un vienlaicīgi lietotu izotretinoīnu sešosursos). Dinutuksimabu ievadīja devā 17,5 mg/m²/dienā četras dienas pēc kārtas (no 4. līdz 7. dienai) 1.–5. kursā. GMCSF ievadīja devā 250 µg/m²/dienā katru dienu 14 dienas 1., 3. un 5. kursā. IL-2 lietoja vienlaicīgi ar dinutuksimabu nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā četras dienas – 2. un 4. kursa 1. nedēļā devā 3,0 MSV/m²/dienā, bet 2. un 4. kursa 2. nedēļā – devā 4,5 MSV/m²/dienā. Katra kursa (kopumā seši kursi) pēdējo divu nedēļu laikā personas gan kontroles, gan dinutuksimaba imūnterapijas grupā lietoja arī iekšķīgi izotretinoīnu devā 160 mg/m²/dienā (80 mg/m² divas reizes dienā).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival* – EFS) atbilstoši pētnieka novērtējumam, kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam recidīvam, slimības progresēšanai, sekundāram ļaundabīgam audzējam vai nāvei. Primārajā plānoto ārstējamo pacientu (*intent to treat* – ITT) analīzē tika konstatēta EFS uzlabošanās dinutuksimaba imūnterapijas plus izotretinoīna grupā salīdzinājumā ar izotretinoīna monoterapijas grupu. Aprēķinātais 2 gadu dzīvildzes bez notikumiem rādītājs personām, kas saņēma dinutuksimaba imūnterapiju plus izotretinoīnu bija 66% salīdzinājumā ar 48% personām, kas saņēma izotretinoīna monoterapiju (*log-rank* testa $p = 0,033$), lai gan šī atšķirība nesasniedza oficiālu statistisku ticamību, atbilstoši starpposma analīzes iepriekš paredzētajam plānam. Turklāt pēc EFS analīzes kā sekundārais mērķa kritērijs tika izvērtēta kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS), veicot 3 gadu novērošanu, un tika konstatēta būtiska uzlabošanās ITT personām, kuras randomizēti iekļāva dinutuksimaba imūnterapijas plus izotretinoīna grupā, salīdzinājumā ar izotretinoīna monoterapijas grupu ($p = 0,0165$). Aprēķinātais 3 gadu OS rādītājs bija 80% un 67% attiecīgi personām dinutuksimaba imūnterapijas plus izotretinoīna grupā un izotretinoīna monoterapijas grupā (*log-rank* testa $p = 0,0165$). Pēc EFS analīzes tika izvērtēta ilgstoša kopējā dzīvildze, veicot 5 gadu novērošanu, un arī šajā analīzē labāku dzīvildzi konstatēja pacientiem dinutuksimaba imūnterapijas grupā salīdzinājumā ar izotretinoīna monoterapijas grupu. Aprēķinātie 5 gadu OS rādītāji bija 74% dinutuksimaba imūnterapijas grupā salīdzinājumā ar 57% izotretinoīna monoterapijas grupā (*log-rank* testa $p = 0,030$).

Personu apakšgrupu izvērtējums pēc EFS atbildes reakcijas un OS norāda, ka pacientiem ar minimālu atlieku slimību, DNS hiperploīdiju un tiem, kas saņēma attīrītas kaulu smadzenes, var nebūt ieguvuma no dinutuksimaba imūnterapijas.

Imunogenitāte

Tāpat kā lietojot citas olbaltumvielas terapeitiskos nolūkos, pastāv imunogenitātes risks. Analizējot datus, kas iegūti vairākos neiroblastomas pētījumos 409 personām, kurām bija pieejami paraugi cilvēka

antihimērisko antivieli (*human antichimeric antibodies* – HACA) noteikšanai, tika konstatēts, ka 71 (17%) personai veidojās saistošas antivielas un 15 (4%) personām veidojās neitralizējošas antivielas. Pacientiem ar HACA tika konstatēta tendence sasniegt zemāku dinutuksimaba koncentrāciju plazmā, it īpaši minimālo koncentrāciju. Acīmredzamas saistības starp šo antivieli veidošanos un alerģiskām reakcijām nebija.

Antivieli veidošanās sastopamība ir ļoti atkarīga no analīzes jutīguma un specifiskuma, un tādēļ antivieli veidošanās pret dinutuksimabu sastopamības salīdzināšana ar antivieli veidošanās pret citām zālēm sastopamību var būt maldinoša.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Unituxin visās pediātriskās populācijas apakšgrupās neiroblastomas pacientiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Dinutuksimaba farmakokinētiku izvērtēja Unituxin klīniskajā pētījumā, lietojot to kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu. Šajā pētījumā 27 bērni ar augsta riska neiroblastomu (vecums: $3,9 \pm 1,9$ gadi) saņēma ne vairāk kā Unituxin 5 ciklus, lietojot to ik pēc 28 dienām 4 dienas pēc kārtas devā $17,5 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ 10 - 20 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Vidējā ($\pm$ standartnovirze) maksimālā koncentrācija plazmā, kas tika novērota pēc 4. infūzijas bija $11,5 (\pm 2,3) \text{ } \mu\text{g/ml}$. Populācijas farmakokinētikas analīzē vidējais ģeometriskais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija $5,4 - 2 \text{ l}$.

Biotransformācija

Dinutuksimabs ir olbaltumviela, kuras paredzamais metabolisma ceļš ir sašķelšanās līdz maziem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm, ko nodrošina visuresošie proteolītiskie enzīmi. Klasiski biotransformācijas pētījumi nav veikti.

Eliminācija

Vidējais ģeometriskais noteiktais klīrenss bija $0,025 \text{ l/stundā}$, un tas palielinājās, palielinoties ķermeņa masai. Sagaidāmais konstatētais terminālais eliminācijas pusperiods bija $10 (+ 6) \text{ dienas}$.

Populācijas farmakokinētikas analīze, ko veica izmantojot visus pieejamos klīniskos datus, liecina, ka vecums, rase, dzimums, vienlaicīgi lietotās zāles (IL-2, GM-CSF), kapilāru pastiprinātās caurlaidības sindroms, aknu vai nieru darbības traucējumi neietekmē dinutuksimaba farmakokinētiku. Tomēr cilvēka antihimērisko antivieli (HACA) klātbūtne acīmredzami palielina dinutuksimaba klīrensu par aptuveni 60%.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Dinutuksimabs (vai peles-žurkas monoklonālā antiViela 14.18) ir ievadīts pelēm, trušiem, žurkām un suņiem, izmantojot vienreizējas devas vai atkārtotu devu ievadīšanas shēmas, pārsniedzot klīnikā lietoto devu. Tika konstatēta šāda vērā ņemama atrade: ar ārstēšanu saistītas aknu nevēlamās blakusparādības žurkām (kam bija raksturīgs centrilobulārs sastrēgums, patoloģiska šūnu dalīšanās, hepatocelulāra nekroze un pericentrālās vēnas/interlobulāra fibroze), kas varētu būt saistītas ar asins cirkulācijas traucējumiem, un izmaiņas, kas liecināja par asinsrades pastiprināšanos (augsts retikulocītu skaits un/vai trombocītu skaits, palielināts hematopoētisko šūnu skaits femorālā un krūšu kaula kaulu smadzenēs un/vai ekstramedulāra asinsrade aknās un liesā). Šīs izmaiņas bija minimālas vai nelielas, un tām bija tendence mazināties vai izzust pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. CNS toksicitātes klīniskās pazīmes nenovēroja.

Drošuma farmakoloģija

Dinutuksimabu ievadīja *Macaca fascicularis* pērtiķiem; tas izraisīja iedarbību uz sirds-asinsvadu sistēmu, kas izpaužas kā neliela asinsspiediena paaugstināšanās (vienam no trīs dzīvniekiem) un sirdsdarbības frekvences palielināšanās (diviem no trīs dzīvniekiem). Tiešu ietekmi uz elektrokardiogrammas rādītājiem vai elpošanas sistēmu nenovēroja.

Citi

Neklīniskie pētījumi, lai izvērtētu dinutuksimaba iespējamo kancerogenitāti, genotoksicitāti vai toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību, nav veikti. Ievadot dinutuksimabu žurku tēviņiem un mātītēm, nenovēroja ietekmi uz reproduktīvās sistēmas orgāniem tādas iedarbības gadījumā, kas vismaz 60 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību.

Līdz šim veiktajos neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam. Šie pētījumi pamato pašreiz lietoto dinutuksimaba devas shēmu – 17,5 mg/m²/dienā, ko lieto četras dienas pēc kārtas piecu, mēneši ilgu, kursu laikā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Polisorbāts 20 (E 432)
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

18 mēneši

Atšķaidīts šķīdums

Uzglabājot apkārtējās vides apstākļos (temperatūrā līdz 25°C), ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc iepakojuma atvēršanas saglabājas 24 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles ir jāizlieto nekavējoties, izņemot gadījumus, kad atvēršanas/pagatavošanas/atšķaidīšanas metode novērš mikrobioloģiskā piesārņojuma riskus. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties pēc iepakojuma atvēršanas, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Flakons jāuzglabā ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs I tipa stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu, kas satur 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

100 ml maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām jāinjicē precīzs tilpums ar Unituxin koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, kas nepieciešams pacienta devai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ievērojiet nepieciešamo dinutuksimaba tilpumu un injicējiet 100 ml maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Šķīdumu nepieciešams samaisīt, uzmanīgi apgriežot maisu.

Atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos. No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Informāciju par uzglabāšanas laiku pēc atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā. Atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizlieto 24 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Lielbritānija
tel.: +44 (0)1932 664884
fakss: +44 (0)1932 573800
e-pasts: druginfo@unither.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1022/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas perioda drošuma pētījums (<i>post authorisation safety study - PASS</i>): lai izvērtētu dinutuksimaba ilgstošas lietošanas drošuma rezultātus augsta riska	

Apraksts	Izpildes termiņš
neiroblastomas pacientiem (tai skaitā centrālo un perifēro nervu sistēmu, orgānu darbības traucējumus izplatību, ilgtermiņa ietekmi uz augšanu un endokrīnās sistēmas attīstību, dzirdes zudumu, kardiālo toksicitāti un dzīvildzes datus), pieteikuma iesniedzējam jāizveido drošuma reģistrs un jāiesniedz tā dati. Pētījuma protokols jāiesniedz 3 mēnešu laikā pēc EK lēmuma. Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz	06/2029
PASS: lai labāk raksturotu Unituxin drošumu un imunogentāti, kā arī tās ietekmi uz zāļu iedarbību, pieteikuma iesniedzējam jāveic drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz līdz	12/2018

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
dinutuximab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml koncentrāta satur 3,5 mg dinutuksimaba.
Katrs 5 ml flakons satur 17,5 mg dinutuksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns
Polisorbāts 20
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
17,5 mg/5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Nesasaldēt.

Flakons jāuzglabā ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

United Therapeutics Europe, Ltd.

Unither House

Curfew Bell Road

Chertsey, Surrey KT16 9FG

Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1022/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Unituxin 3,5 mg/ml sterils koncentrāts
dinutuximab
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

17,5 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Unituxin 3,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *dinutuximab*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Šo lietošanas instrukciju reizēm var lasīt bērns vai pusaudzis, kas lieto šīs zāles, bet parasti to lasa kāds no vecākiem/aprūpētājs. Jebkurā gadījumā visā lietošanas instrukcijā izmantota uzrunas forma „Jūs”.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Unituxin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Unituxin lietošanas
3. Kā lietot Unituxin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Unituxin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Unituxin un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Unituxin

Unituxin ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu dinutuksimabu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām. Šīs antivielas darbojas tāpat kā antivielas, kas dabiski veidojas organismā. Tās palīdz imūnai sistēmai iedarboties uz noteiktām šūnām, piemēram, vēža šūnām, „pielīpot” viņām.

Kādam nolūkam Unituxin lieto

Neiroblastoma ir vēža veids, kas organismā veidojas no izmainītām nervu šūnām. Dažas neiroblastomas tiek klasificētas kā augsta riska, ja vēzis izplatās dažādās organisma daļās un satur noteikta tipa šūnas. Augsta riska neiroblastomas biežāk pēc ārstēšanas var atkārtoties.

Lai mazinātu vēža atkārtšanās risku, Unituxin lieto ārstēšanas pēdējā stadijā, lai iznīcinātu atlikušās nelielās slimības daļas, kas vēl arvien var saglabāties organismā pēc vēža atbildes reakcijas uz ķīmijterapiju, operāciju un autologo (paša organisma) asins šūnu transplantāciju.

Kā Unituxin darbojas

Unituxin atpazīst mērķa receptoru uz šūnas virsmas, ko sauc par GD2, un piestiprinās tam. GD2 atrodas uz neiroblastomas šūnu virsmas. Tiklīdz Unituxin piestiprinās vēža šūnām ar GD2, pacienta imūnā sistēma sāk uzbrukumu šīm šūnām un šo šūnu iznīcināšanu.

Pierādīts, ka Unituxin aizkavē slimības progresēšanu vai atkārtēšanos un pagarina dzīvildzi.

2. Kas Jums jāzina pirms Unituxin lietošanas

Nelietojiet Unituxin šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dinutuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat par to drošs, pirms dinutuksimaba ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Unituxin lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir bijušas krampju lēkmes (krampji);
- Jums ir aknu darbības traucējumi;
- analīzēs Jums ir mazs balto asins šūnu vai trombocītu skaits asinīs;
- Jums ir elpošanas traucējumi, piemēram, elpas trūkums miera stāvoklī;
- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir jebkāda infekcija.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to drošs), pirms dinutuksimaba ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pirmo reizi ievadot Unituxin, kā arī ārstēšanas kursa laikā Jums var parādīties šādas blakusparādības:

- **alerģiskas reakcijas, kas var būt smagas (anafilaktiskas reakcijas) vai citas reakcijas uz infūziju** – nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Jums parādās jebkādas reakcijas pēc infūzijas. Tās rodas ļoti bieži (skar vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Alerģiskai reakcijai var būt šādas pazīmes: izsitumi uz ādas, nātrene, sejas vai rīkles pietūkums, reibonis, ātra sirdsdarbība vai sirdsklauves, elpas trūkums un apgrūtināta elpošana, drudzis, slikta dūša, sāpes un smelgšana locītavās. Zāļu ievadīšanas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs, vai Jums nerodas šīs pazīmes. Jums ordinēs antihistamīna līdzekli, kas palīdz novērst alerģiskas reakcijas;
- **kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms**, ko izraisa asins komponentu izplūšana caur nelielo asinsvadu sienām – tas var izraisīt strauju roku, kāju un citu ķermeņa daļu pietūkumu, strauju asinsspiediena samazināšanos, pirmsģībona stāvokli un apgrūtinātu elpošanu;
- **sāpes** – pastāstiet ārstam vai medmācai, ja Jums parādās sāpes. Tās rodas ļoti bieži ārstēšanas laikā (skar vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Jums ordinēs pretsāpju līdzekļus (piemēram, paracetamolu, ibuprofēnu un morfiju), lai novērstu un mazinātu sāpes. Sīkāku informāciju par blakusparādībām, kas izpaužas kā sāpes, skatīt 4. punktā;
- **zems asinsspiediens** – tas var izraisīt reiboni vai ģīboni;
- **acu bojājumi** – pastāstiet ārstam vai medmācai, ja pamanāt kādus acu bojājumus vai redzes traucējumus;
- **asins infekcijas** – pastāstiet savam ārstam, ja konstatējat drudzi, drebuļus, reiboni vai ģībonim līdzīgu stāvokli;
- **nervu darbības traucējumi** – Jums var parādīties nejutīguma, kņudēšanas vai dedzināšanas sajūta plaukstās, pēdās, kājās vai rokās, pavājināta jušana vai nespēks veikt kustības (perifēra neiropātija).

Pilnu zināmo blakusparādību sarakstu skatīt 4. punktā.

Analīzes un pārbaudes

Šo zāļu lietošanas laikā ārsts ordinēs asins analīzes un var ordinēt acu pārbaudes.

Citas zāles un Unituxin

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Pastāstiet arī par zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un līdzekļiem, kas izgatavoti no ārstniecības augiem. It īpaši pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja nesen esat lietojis:

- zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem – tās var ietekmēt imūnās sistēmas aktivitāti, kas ir svarīga Unituxin iedarbībai;
- intravenozi ievadāmu imūnglobulīnu – Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles divas nedēļas pirms Unituxin terapijas un vismaz vienu nedēļu pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to drošs), pirms Unituxin ievadīšanas pastāstiet to ārstam vai medmāsai.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība un Jūs nelietojat kontracepciju, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.
- Ieteicams lietot kontracepciju 6 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Barošana ar krūti

- Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.
- Šo zāļu lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Ieteicamais laika posms starp ārstēšanas pārtraukšanu un barošanu ar krūti ir 6 mēneši.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Unituxin izraisa daudzas nevēlamas blakusparādības, un tas ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Unituxin satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Tas nozīmē, ka būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Unituxin

Unituxin Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā. Zāles ievada pilienu infūzijas veidā vēnā (intravenoza infūzija).

Unituxin izmanto kopā ar trīs citām zālēm:

- izotretinoīnu;
- GMCSF;
- IL-2.

Šīs zāles Jums ievadīs sešu ārstēšanas kursu laikā. Viena ārstēšanas kursa ilgums ir viens mēnesis. Ne visas no šīm zālēm Jums ievadīs katra ārstēšanas kursa laikā.

Cik liela deva tiks ievadīta

Unituxin Jums ievadīs piecos no sešiem kursiem. Ieteicamā deva ir 17,5 mg/m². Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa virsmas laukumu.

1., 3. un 5. kursā (mēnesī)

- Unituxin ievada pilienu infūzijas veidā vēnā, aptuveni 10 stundu laikā katru dienu, četras dienas.
- GMCSF ievada vai nu zemādas injekcijas veidā, vai arī pilienu infūzijas veidā vēnā katru dienu, 14 dienas.
- Jums ordinēs izotretinoīnu, kas jālieto iekšķīgi katra ārstēšanas kursa pēdējās 14 dienas.

2. un 4. kursā (mēnesī)

- Unituxin ievada pilienu infūzijas veidā vēnā, aptuveni 10 stundu laikā katru dienu, četras dienas.
- IL-2 ievada pilienu infūzijas veidā vēnā četras dienas pēc kārtas (ilgstoša infūzija) – katra kursa pirmās nedēļas pirmajās četrās dienās un otrās nedēļas pirmajās četrās dienās.
- Jums ordinēs izotretinoīnu, kas jālieto iekšķīgi katra ārstēšanas kursa laikā pēdējās 14 dienas.

6. kursā (mēnesī)

- Jums ordinēs tikai iekšķīgi lietojamu izotretinoīnu.

Ārsts vai medmāsa Jūs uzraudzīs infūzijas ievadīšanas laikā un pēc tās. Lai samazinātu blakusparādību risku, ārsts var pagarināt Unituxin infūzijas laiku līdz 20 stundām. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai medmātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles, lietojot kopā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu, var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmātai, ja Jums parādās kaut kas no turpmāk minētā:

- jebkāda alerģiska reakcija vai cita veida reakcija injekcijas vietā – tai var būt šādas pazīmes: izsitumi uz ādas, nātrene, sejas vai rīkles pietūkums, reibonis, ātra sirdsdarbība vai sirdsklauves, elpas trūkums un apgrūtināta elpošana, drudzis, slikta dūša, locītavu sāpīgums un sāpes;
- straujš roku, kāju un citu ķermeņa daļu pietūkums, strauja asinsspiediena pazemināšanās, pirmsģīboņa stāvoklis un apgrūtināta elpošana (pastiprinātas kapilāru caurlaidības sindroms);
- jebkāda veida sāpes: vēderā, rīklē, krūtīs, sejā, plaukstās, pēdās, kājās vai rokās (piemēram, nejutīgums, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta) mugurā, kaklā, locītavās, kaulos, muskuļos, mutē, acīs, dzimumorgānos.

Tās rodas ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmātai.

Citas blakusparādības, kas var rasties šo zāļu lietošanas laikā, ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- klepus;
- nieze;
- ēstgribas zudums;
- caureja, slikta dūša;
- zems asinsspiediens, kas var izraisīt reiboni vai ģiboni, vai augsts asinsspiediens;
- novirzes asins analīžu rezultātos, piemēram, mazs trombocītu skaits, mazs sarkano vai balto asins šūnu skaits, zema albumīna koncentrācija (tas var izraisīt tūsku, vājuma vai noguruma sajūtu);
- novirzes aknu funkcionālajos rādītājos, zems kālija, nātrijs, kalcija, fosfātu līmenis vai augsts glikozes līmenis.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās;
- drebuļi;
- galvassāpes;
- nogurums, aizkaitināmība;
- aizcietējumi, asinis izkārnījumos;
- kāda ķermeņa nerva bojājums, kas var izraisīt kustību traucējumus;
- neskaidra redze, paaugstināta jutība pret gaismu, paplašinātas (dilatētas) acis zīlītes;
- nespēja urinēt, asiņu vai olbaltumvielu klātbūtne urīnā;
- augsts infekciju risks, īpaši infekciju no ierīcēm, ko izmanto zāļu ievadīšanai;
- asins vai zarnu infekcijas;
- ādas izmaiņas injekcijas vietā, sarkani izsitumi ar neredzamu virs ādas līmeņa paceltiem izsitumiem;
- novirzes asins analīžu rādītājos, t.i., zems magnija, glikozes līmenis, augsts skābju vai kreatinīna līmenis.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nesimetriskas acu zīlītes;
- šķidrums plaušās vai ap tām;
- nieru mazspēja;
- pārāk aktīvs vairogdziedzeris;
- seruma slimība – alerģijai līdzīga slimība;
- sirds ritma traucējumi;
- galvas smadzeņu aizmugurējās daļas tūska (atgriezenisks mugurējās encefalopātijas sindroms), tās simptomi var būt augsts asinsspiediens, galvassāpes, krampji, redzes vai uzvedības izmaiņas, miegainības vai noguruma sajūta;
- atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms (AHUS) – slimība, kas skar nieres un asins sistēmu, tā simptomi var būt nepārejoši gripai līdzīgi simptomi, apjukums, apātija, ēstgribas zudums vai tumšas krāsas urīns.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Unituxin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz/Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Flakons jāuzglabā ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta, uzglabājot apkārtējās vides apstākļos (temperatūrā līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa, atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms lietošanas pamanāt neizšķīdušas daļiņas vai šķīduma krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārsts vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Unituxin satur

- Aktīvā viela ir dinutuksimabs. Katrs flakons satur 17,5 mg dinutuksimaba 5 ml. Katrs ml koncentrāta satur 3,5 mg dinutuksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, polisorbāts 20 (E 432), nātrija hlorīds un injekciju ūdens. Sīkāku informāciju par nātriju skatīt 2. punktā.

Unituxin ārējais izskats un iepakojums

Unituxin ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums infūzijām, kas iepildīts caurspīdīgā stikla flakonā. Katrā kastītē ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

United Therapeutics Europe, Ltd.
Unither House
Curfew Bell Road
Chertsey
Surrey
KT16 9FG
Lielbritānija
tel.: +44 (0)1932 664884
fakss: +44 (0)1932 573800
e-pasts: druginfo@unither.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu. Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

<----->

Devas un lietošanas veids

Unituxin ir paredzēts lietošanai tikai stacionāros, un tas jāievada ārstam, kuram ir pieredze onkoloģisko pacientu ārstēšanā, uzraudzībā. Tas jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir gatavs smagu alerģisku reakciju, tai skaitā anafilakses, ārstēšanai, vietā, kur nekavējoties ir pieejams viss reanimācijas pakalpojumu spektrs.

Devas

Unituxin ievada intravenozas infūzijas veidā, piecu ārstēšanas kursu laikā, lietojot dienas devu 17,5 mg/m². 1., 3. un 5. kursa laikā (katrs kurss ilgst aptuveni 24 dienas) to ievada no 4. līdz 7. dienai, bet 2. un 4. kursa laikā (katrs kurss ilgst aptuveni 28 dienas) to ievada no 8. līdz 11. dienai.

Ārstēšanas shēmā ietilpst dinutuksimabs, GMCSF, IL-2 un izotretinoīns, ko lieto sešus kursus pēc kārtas. Pilna devu lietošanas shēma ir attēlota 1. tabulā un 2. tabulā.

1. tabula. Unituxin, GMCSF un izotretinoīna devu lietošanas shēma 1., 3. un 5. kursā

Diena	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.-24.
GMCSF ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dinutuksimabs ²				X	X	X	X								
Izotretinoīns ³											X	X	X	X	X

¹. Granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošais faktors (GMCSF): 250 µg/m²/dienā, ko ievada vai nu subkutānas injekcijas veidā (stingri ieteicams), vai arī intravenozas infūzijas veidā 2 stundu laikā.

². Dinutuksimabs: 17,5 mg/m²/dienā, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 10-20 stundu laikā.

³. Izotretinoīns: ja ķermeņa masa lielāka nekā 12 kg: 80 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 160 mg/m²/dienā; ja ķermeņa masa ir mazāka par 12 kg: 2,67 mg/iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 5,33 mg/kg/dienā (noapaļojiet devu līdz tuvākajiem 10 mg).

2. tabula. Unituxin un IL-2 devu lietošanas shēma 2. un 4. kursā un izotretinoīna devu lietošanas shēma 2., 4. un 6. kursā

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		
Dinutuksimabs ²								X	X	X	X		
Izotretinoīns ³													X

¹. Interleikīns2 (IL-2): no 1. līdz 4. dienai 3 MSV/m²/dienā, ko ievada nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā 96 stundu laikā, un no 8. līdz 11. dienai 4,5 MSV/m²/dienā.

². Dinutuksimabs: 17,5 mg/m²/dienā, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 10 - 20 stundu laikā.

³. Izotretinoīns: ja ķermeņa masa lielāka nekā 12 kg – 80 mg/m² iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 160 mg/m²/dienā; ja ķermeņa masa mazāka par 12 kg – 2,67 mg/kg iekšķīgi divas reizes dienā, sasniedzot kopējo dienas devu 5,33 mg/kg/dienā (noapaļojiet devu līdz tuvākajiem 10 mg).

Pirms katra ārstēšanas kursa uzsākšanas skatīt 3. tabulu, kurā attēlots izvērtējamo kritēriju saraksts.

3. tabula. Klīniskie kritēriji, kas jāizvērtē pirms katra ārstēšanas kursa uzsākšanas ar Unituxin

Centrālās nervu sistēmas (CNS) toksicitāte
Atlieciet kursa uzsākšanu, kamēr CNS toksicitāte nav samazinājusies līdz 1. pakāpei vai izzudusi un/vai pietiekami labi tiek kontrolēti epileptiskie traucējumi.
Aknu darbības traucējumi

Atlieciet pirmā kursa uzsākšanu, kamēr alanīna aminotransferāzes (AlAT) koncentrācija nav samazinājusies līdz rādītājam, kas mazāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR). Atlieciet 2.- 6. kursa uzsākšanu, kamēr AlAT koncentrācija nav samazinājusies līdz rādītājam, kas mazāk nekā 10 reizes pārsniedz NAR.
Trombocitopēnija
- Atlieciet kursa uzsākšanu, kamēr trombocītu skaits ir vismaz 20 000/μl. - Ja pacientam ir metastāzes CNS, atlieciet kursa uzsākšanu un pārlejiat trombocītus, uzturot trombocītu skaitu vismaz 50 000/μl.
Elpošanas sistēmas traucējumi
Atlieciet ārstēšanas kursa uzsākšanu, kamēr nav izzudusi aizdusa miera stāvoklī un/vai skābekļa piesātinājums perifērajās asinīs, uzturoties iekšelpās, ir vismaz 94%.
Nieru darbības traucējumi
Atlieciet ārstēšanas kursa uzsākšanu, kamēr kreatinīna klīrenss vai glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) ir vismaz 70 ml/min/1,73 m².
Sistēmiska infekcija vai sepse
Atlieciet kursa uzsākšanu, kamēr nav izārstēta sistēmiskā infekcija vai sepse.
Leikopēnija
Atlieciet pirmā kursa uzsākšanu, kamēr absolūtais fagocītu skaits (AFS) ir vismaz 1 000/μl.

Papildus iepriekš minētajiem kritērijiem, ārstam pēc saviem ieskatiem jāizvērtē pacienta kardiovaskulārās funkcijas.

Devas izmaiņas

4. tabulā sniegtas vadlīnijas dinutuksimaba, GMCSF un IL-2 devas izmaiņām. Ja pacients atbilst šo zāļu lietošanas pārtraukšanas kritērijiem, ārstēšanu var turpināt ar izotretinoīnu atbilstoši klīniskajām indikācijām.

4. tabula. Devas izmaiņu vadlīnijas, lai mazinātu nevēlamās blakusparādības, kas radušās, lietojot dinutuksimabu kombinācijā ar GMCSF, IL-2 un izotretinoīnu

Alerģiskas reakcijas	
<i>1. vai 2. pakāpe</i>	
Simptomu parādīšanās	- Samaziniet infūzijas ātrumu līdz 0,875 mg/m²/h. - Uzsāciet simptomātisku terapiju.
Pēc simptomu izzušanas	Atjaunojiet infūziju ar tās sākotnējo ātrumu. Ja tās panesamība ir slikta, samaziniet infūzijas ātrumu līdz 0,875 mg/m²/h.
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	
Simptomu parādīšanās	- Nekavējoties pārtrauciet dinutuksimaba ievadīšanu un intravenozo GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Uzsāciet simptomātisku terapiju.
Pēc simptomu izzušanas	- Ja, veicot iepriekš minētos pasākumus, simptomi strauji izzūd, dinutuksimaba infūziju var atsākt ar ātrumu 0,875 mg/m²/h. - Neatsāciet GMCSF vai IL-2 lietošanu līdz nākamajai dienai. - Attiecībā uz GMCSF kursiem: sākot ar nākamo dienu, ievadiet 50% no GMCSF devas, un ja novērojama laba panesamība, var lietot pilnu GMCSF devu pēc tam, kad ievadīta kursam paredzētā dinutuksimaba deva. - Attiecībā uz IL-2 kursiem: sākot ar nākamo dienu, ievadiet 50% no IL-2 devas, un turpiniet atlikušo kursa laiku.

	- Ja, pievienojot GMCSF vai IL-2, simptomi atkārtojas, pārtrauciet GMCSF vai IL-2 un dinutuksimaba lietošanu. - Ja simptomi nākamajā dienā izzūd, atsāciet dinutuksimaba lietošanu, ievadot to ar panesamo ātrumu, nepievienojot GMCSF vai IL-2.
Simptomu atkārtošanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 lietošanu attiecīgajā dienā. - Ja simptomi tajā dienā izzūd, atsāciet lietošanu nākamajā dienā intensīvās terapijas nodaļā, veicot premedikāciju.
Nākamie kursi	Visos nākamajosursos, lietojot kopā ar GMCSF vai IL-2, izmantojiet panesamo dinutuksimaba infūzijas ātrumu.
Anafilakse	
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	
	Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms	
<i>3. pakāpe (smags)</i>	
Simptomu parādīšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba ievadīšanu un intravenozo GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Uzsāciet simptomātisku terapiju.
Pēc simptomu izzušanas	- Atsāciet dinutuksimaba infūziju ar ātrumu 0,875 mg/m²/h. - Nākamajā dienā atsāciet GMCSF vai IL-2 lietošanu, ievadot 50% no devas, turpiniet lietot līdz pēdējai dinutuksimaba devai attiecīgā ārstēšanas kursa laikā.
Nākamie kursi	- Ja pacients panes 50% no GMCSF vai IL-2 devas, sāciet ar šo devu un dinutuksimaba ievadīšanas ātrumu 0,875 mg/m²/h. Ja panesamība ir laba, nākamajā dienā palieliniet GMCSF vai IL-2 devu līdz pilnai devai. - Ja, ievadot 50% no GMCSF devas, panesamība ir slikta, atlikušajos GMCSFursos ievadiet tikai dinutuksimabu. - Ja, ievadot 50% no IL-2 devas, panesamība ir slikta, atlikušajos IL-2ursos aizstājiet to ar GMCSF.
<i>4. pakāpe (dzīvībai bīstams)</i>	
Simptomu parādīšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 lietošanu attiecīgajā kursā. - Uzsāciet simptomātisku terapiju.
Nākamie kursi	- Ja kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms parādās IL-2 kursa laikā, atlikušajos IL-2ursos aizstājiet to ar GMCSF. - Ja kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms parādās GMCSF kursa laikā, atlikušajos GMCSFursos ievadiet tikai dinutuksimabu.
<i>4. pakāpe (dzīvībai bīstams) - < 120 mmol/l, neskatoties uz pietiekamu šķidruma ievadīšanu</i>	
	Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Hipotensija	
<i>Simptomātiska hipotensija un/vai sistoliskais AS zemāks par 70 mmHg, vai pazemināšanās ir lielāka nekā 15% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli</i>	
Simptomu parādīšanās	- Pārtrauciet dinutuksimaba ievadīšanu un intravenozo GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. - Uzsāciet simptomātisku terapiju.

Pēc simptomu izzušanas	• Atsāciet dinutuksimaba infūziju ar ātrumu 0,875 mg/m²/h. • Ja asinsspiediens (AS) ir stabils vismaz 2 stundas, atsāciet GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. • Ja AS ir stabils vismaz 2 stundas pēc GMCSF vai IL-2 lietošanas atsākšanas, palieliniet dinutuksimaba infūzijas ātrumu līdz 1,75 mg/m²/h.
Simptomu atkārtošanās	• Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu. • AS stabilizējoties, atsāciet dinutuksimaba ievadīšanu ar ātrumu 0,875 mg/m²/h.
Pēc simptomu izzušanas	• Ja AS ir stabils, nākamajā dienā atsāciet GMCSF vai IL-2 ievadīšanu, lietojot 50% no devas. • Lietojot kopā ar dinutuksimabu, GMCSF vai IL-2 ievadīšanu uzsāciet, lietojot 50% no devas. Ja panesamība ir laba, palieliniet devu līdz pilnai devai un lietojiet atlikušo kursa laiku. • Ja, ievadot 50% no GMCSF devas, panesamība ir slikta, atlikušajā kursa daļā ievadiet tikai dinutuksimabu. • Ja, ievadot 50% no IL-2 devas, panesamība ir slikta, atlikušajā kursa daļā ievadiet tikai dinutuksimabu.
Nākamie kursi	• Uzsāciet GMCSF vai IL-2 lietošanu, ievadot 50% no devas, ja panesamība ir laba, nākamajā dienā palieliniet devu līdz pilnai devai. • Ja, ievadot 50% no GMCSF devas, panesamība ir slikta, atlikušajos GMCSFursos ievadiet tikai dinutuksimabu. • Ja, ievadot 50% no IL-2 devas, panesamība ir slikta, atlikušajos IL-2ursos aizstājiet to ar GMCSF.
Acu neiroloģiskie traucējumi	
<i>Zilītes paplašināšanās ar pavājinātu gaismas refleksu</i>	
Simptomu parādīšanās	• Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Pēc simptomu izzušanas	• Ievadiet dinutuksimabu ar ātrumu 0,875 mg/m²/h un atsāciet GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Simptomu atkārtošanās	• Pārtrauciet dinutuksimaba, GMCSF un IL-2 lietošanu atlikušajosursos.
Nākamie kursi	• Ja pirms nākamā kursa izmaiņas ir stabila vai vērojama uzlabošanās, ievadiet dinutuksimabu ar ātrumu 0,875 mg/m²/h un pilnu GMCSF vai IL-2 devu. • Ja panesamība ir laba un simptomi nepasliktinās, nākamajosursos ievadiet dinutuksimabu ar ātrumu 1,75 mg/m²/h. • Ja simptomi atkārtojas, pārtrauciet dinutuksimaba, GMCSF un IL-2 lietošanu atlikušajosursos.
Seruma slimība	
<i>3. vai 4. pakāpe (dzīvībai bīstama)</i>	
	• Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Sistēmiska infekcija vai sepse	
<i>3. vai 4. pakāpe</i>	
Simptomu parādīšanās	• Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 lietošanu atlikušajā kursa daļā.

Pēc simptomu izzušanas	Turpiniet lietot nākamos ieplānotos dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 kursus.
Sāpes	
<i>4. pakāpe</i>	
	Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Perifēra neiropātija	
<i>2. pakāpes perifērā motorā neiropātija</i>	
	Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
<i>3. pakāpe (izmainīta jutība vairāk nekā 2 nedēļas, objektīvs motorais vājums) vai 4. pakāpe</i>	
	Pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.
Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms	
	Pilnīgi pārtrauciet dinutuksimaba un GMCSF vai IL-2 ievadīšanu.

Pediatriskā populācija

Unituxin drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 mēnešiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

Unituxin nedrīkst ievadīt intravenozi ar spiedienu vai bolus injekcijas veidā.

Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā 10 stundu laikā. Infūziju uzsāk ar devas ievadīšanas ātrumu 0,875 mg/m²/h un 30 minūtes turpina ievadīt ar šo ātrumu; pēc tam ātrumu palielina līdz 1,75 mg/m²/h un labas panesamības gadījumā turpina ievadīt ar šo ātrumu atlikušo infūzijas laiku. Infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 20 stundām, lai samazinātu nevēlamās blakusparādības infūzijas laikā, kurām nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz citu simptomātisko terapiju. Infūzija pēc 20 stundām jāpārtrauc, arī tad, ja šajā laika periodā nevar ievadīt pilnu devu.

Pirms katras infūzijas vienmēr jāapsver premedikācijas lietošana.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt zāļu apraksta 6.6. apakšpunktā.

Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība (4. pakāpe) pret aktīvo vielu vai jebkuru no zāļu apraksta 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alerģiskas reakcijas

Aptuveni 20 minūtes pirms katras dinutuksimaba infūzijas jāievada premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem (piem., hidroksizīnu vai difenhidramīnu) intravenozas injekcijas veidā. Unituxin infūzijas laikā antihistamīna līdzekļu ievadīšanu ieteicams atkārtot ik pēc 4 - 6 stundām pēc nepieciešamības. 4 stundas pēc Unituxin infūzijas pabeigšanas pacienti jānovēro, vai nerodas infūzijas reakcijas simptomi un pazīmes.

Dinutuksimaba ievadīšanas laikā pacienta tuvumā jābūt ātri pieejamam intravenozi ievadāmam epinefrīnam (adrenālīns) un hidrokortizonam, lai kupētu dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas. Šādu reakciju ārstēšanai ieteicams ievadīt hidrokortizonu intravenozas bolus injekcijas veidā un epinefrīnu intravenozas bolus injekcijas veidā ik pēc 3 - 5 minūtēm, pēc vajadzības, atbilstoši klīniskai atbildes reakcijai.

Atkarībā no alerģisko reakciju smaguma, infūzijas ātrums jāsamazina vai ārstēšana jāpārtrauc.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma attīstība ir iespējamāka, ja dinutuksimabu lieto vienlaicīgi ar IL-2. Ieteicams lietot metolazonu iekšķīgi vai furosemīdu intravenozi reizi 6 - 12 stundās pēc nepieciešamības. Papildu skābekļa padeve, elpošanas funkciju nodrošinoši pasākumi un albumīna aizstājterapija jāizmanto pēc nepieciešamības atbilstoši klīniskai atbildes reakcijai.

Raksturīgie simptomi un pazīmes ir hipotensija, ģeneralizēta tūska, ascīts, aizdusa, plaušu tūska un akūta nieru mazspēja, kas saistīta ar hipoalbuminēmiju un asins plazmas apjoma samazināšanos.

Sāpes

Stipras sāpes (3. vai 4. pakāpe) visbiežāk parādās pirmā 4 dienu dinutuksimaba kursa laikā, laika gaitā nākamajosursos tās bieži mazinās.

Stipru sāpju gadījumā Unituxin infūzijas ātrums jāsamazina līdz 0,875 mg/m²/stundā. Unituxin lietošana jāpārtrauc, ja, neskatoties uz infūzijas ātruma samazināšanu un maksimālu simptomātisko terapiju, sāpes pietiekami nesamazinās.

20 minūtes pirms katras dinutuksimaba infūzijas uzsākšanas iekšķīgi jālieto paracetamols, un lietošana jāatkārto ik pēc 4 - 6 stundām pēc nepieciešamības. Regulāra lietošana ik pēc 4 - 6 stundām ir ieteicama, ja vienlaicīgi tiek ievadīts IL-2. Ja ir pastāvīgas sāpes, intervālā starp paracetamola lietošanu iekšķīgi jālieto ibuprofēns ik pēc 6 stundām. Ibuprofēnu nedrīkst lietot, ja pastāv trombocitopēnijas, asiņošanas vai nieru darbības traucējumu pazīmes.

Pirms katras dinutuksimaba infūzijas intravenozas infūzijas veidā ieteicams ievadīt opioīdu, piemēram, morfīna sulfātu, kā arī turpināt tā intravenozu infūziju ārstēšanas laikā un laika periodā līdz 2 stundām pēc ārstēšanas pabeigšanas. Lai mazinātu sāpes dinutuksimaba infūzijas laikā, ieteicams ievadīt papildu intravenozas opioīda bolus devas pēc nepieciešamības, bet ne biežāk kā reizi 2 stundās. Ja morfīnam ir slikta panesamība, var izmantot fentanilu vai hidromorfonu.

30 minūtes pirms katras dinutuksimaba infūzijas ievadīšanas uzsākšanas var ievadīt lidokaīnu intravenozas infūzijas veidā (2 mg/kg, pievienojot 50 ml 0,9% nātrija hlorīda šķīdumam), un šo ievadīšanu intravenozas infūzijas veidā ar ātrumu 1 mg/kg/h var turpināt līdz 2 stundām pēc ārstēšanas pabeigšanas. Lidokaīna infūzijas ievadīšana jāpārtrauc, ja pacientam parādās reibonis, periorāls nejutīgums vai troksnis ausīs.

Uzsākot premedikāciju ar morfīnu, iekšķīgi var lietot gabapentīnu devā 10 mg/kg/dienā. Devu vēlāk var palielināt (līdz maksimāli 60 mg/kg/dienā vai 3 600 mg/dienā), ja tas nepieciešams sāpju mazināšanai.

Hipotensija

Tieši pirms dinutuksimaba infūzijas intravenozi vienas stundas laikā jāievada 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdums (10 ml/kg). Ja parādās hipotensija, šo ievadīšanu var atkārtot, vai arī intravenozi var ievadīt albumīnu vai eritrocītu masu atbilstoši klīniskajām indikācijām. Lai atjaunotu pietiekamu perfūzijas spiedienu, nepieciešamības gadījumā ieteicams lietot arī vazokonstriktīvus līdzekļus.

Acu neiroloģiskie traucējumi

Var parādīties acu patoloģijas, īpaši atkārtotu ārstēšanas kursu gadījumā. Parasti šīs izmaiņas laika gaitā izzūd. Pacienti pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic oftalmoloģiskā izmeklēšana, kā arī pacienti jānovēro, vai viņiem neveidojas redzes traucējumi.

Aknu darbības traucējumi

Dinutuksimaba imūnterapijas laikā ieteicama regulāra aknu darbības kontrole.

Sistēmiskas infekcijas

Parasti pacientiem terapijas laikā ir centrālais venozais katetrs *in situ* un iepriekšējas ACŠT dēļ visticamāk ir novājināta imūnā sistēma, tādēļ pastāv sistēmisku infekciju attīstības risks. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem nedrīkst būt norādes par sistēmisku infekciju, kā arī jebkādi konstatēti infekcijai jābūt pietiekami kontrolētai.

Novirzes no normas laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Pacientiem, kuri lietoja Unituxin, ziņoja par novirzēm elektrolītu rādītājos. Unituxin terapijas laikā katru dienu jākontrolē elektrolītu rādītāji.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Ziņots par hemolītiski urēmisko sindromu bez dokumentētas infekcijas, kas izraisīja nieru mazspēju, novirzes elektrolītu rādītājos, anēmiju un hipertensiju. Jāveic simptomātiska ārstēšana, tai skaitā jākontrolē hidratācijas statuss, novirzes elektrolītu rādītājos, hipertensija un anēmija.

Nātrija uzņemšana

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Tas nozīmē, ka būtībā tās ir nātriju nesaturošas.