

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje dinutuximabum beta 4,5 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje dinutuximabum beta 20 mg ve 4,5 ml.

Dinutuximabum beta je myší/lidská chimerická monoklonální protilátka třídy IgG1, která je produkována v savčí buněčné linii pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Bezbarvý až lehce nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Qarziba je indikován k léčbě vysoce rizikového neuroblastomu u pacientů ve věku od 12 měsíců, kterým byla předtím podávána indukční chemoterapie, na kterou alespoň částečně reagovali, po níž následovala myeloablativní terapie a transplantace kmenových buněk, jakož i u pacientů s anamnézou relabujícího nebo refrakterního neuroblastomu, ať už s přetrvávajícím onemocněním, nebo bez něj. Před léčbou relabujícího neuroblastomu je nutné na základě jiných vhodných opatření stabilizovat aktivně progredující onemocnění.

U pacientů s anamnézou relabujícího/refrakterního onemocnění a u pacientů, u nichž se po léčbě první linie nedostavila úplná reakce, je nutné přípravek Qarziba kombinovat s interleukinem-2 (IL-2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Qarziba je omezeno pouze na zdravotnická zařízení a musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou. Musí jej podávat zdravotnický pracovník připravený na zvládnutí závažných alergických reakcí, včetně anafylaktické reakce, v zařízení, ve kterém jsou okamžitě dostupné veškeré resuscitační služby.

Dávkování

Léčba přípravkem Qarziba sestává z 5 po sobě následujících cyklů, z nichž každý trvá 35 dní.

Jednotlivé dávky se stanovují na základě plochy povrchu těla a mají činit celkem 100 mg/m² na jeden cyklus.

Jsou možné dva způsoby podání:

- kontinuální infuze po dobu prvních 10 dní každého cyklu (celkem 240 hodin) v denní dávce 10 mg/m²,
- nebo pět infuzí po 20 mg/m² podávaných po dobu 8 hodin prvních 5 dnů každého cyklu.

Kombinuje-li se IL-2 s přípravkem Qarziba, je třeba ho podávat ve formě subkutánní injekce 6×10⁶ IU/m²/den ve dvou sériích 5 po sobě následujících dní, tj. v celkové dávce 60×10⁶ IU/m² na jeden cyklus. První 5denní cyklus je třeba zahájit 7 dní před první infuzí dinutuximabu beta a druhý 5denní cyklus má začít zároveň s infuzí dinutuximabu beta (1. až 5. den každého cyklu podávání dinutuximabu beta).

Před zahájením jednotlivých léčebných cyklů je nutné vyhodnotit následující klinické parametry, přičemž s léčbou je nutné počkat do doby, než je dosaženo uvedených hodnot:

- pulzní oxymetrie > 94 % při pokojové teplotě,
- přiměřená funkce kostní dřeně: celkový počet neutrofilů ≥ 500/μl, počet trombocytů ≥ 20 000/μl, hodnota hemoglobinu > 8,0 g/dl,
- přiměřená funkce jater: alaninaminotransferáza (ALT) / aspartátaminotransferáza (AST) < 5násobek horní hranice normálních hodnot,
- přiměřená funkce ledvin: clearance kreatininu nebo rychlost glomerulární filtrace (GRF) > 60 ml/min/1,73 m².

Úprava dávkování dinutuximabu beta

Na základě posouzení závažnosti nežádoucích účinků dinutuximabu beta lékařem může být pacientovi snížena dávka o 50 % nebo dočasně přerušena infuze. Následně se kvůli podání celé dávky přípravku buď prodlouží doba podávání infuze, nebo se zvýší rychlost infuze až na 3 ml/h (při kontinuální infuzi), pokud to pacient toleruje.

Doporučená úprava dávkování dinutuximabu beta

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby
jakýkoli	1–2. stupeň	Snižte rychlost podávání infuze na 50 %. Po ustoupení nežádoucího účinku pokračujte v podávání infuze původní rychlostí.
hypersenzitivní reakce	např. hypotenze	Přerušete infuzi a zajistěte podpůrná opatření. Po ustoupení nežádoucího účinku pokračujte v podávání infuze původní rychlostí.
dilatace pupil s pomalým pupilárním reflexem +/- fotofobie		Přerušete infuzi. Po ustoupení nežádoucího účinku pokračujte v podávání infuze 50% rychlostí.
jakýkoli	≥ 3. stupeň	Přerušete infuzi a zajistěte podpůrná opatření. Pokud dojde k ustoupení nebo zlepšení nežádoucího účinku na 1–2. stupeň, pokračujte v infuzi 50% rychlostí. Po ustoupení nežádoucího účinku pokračujte v podávání infuze původní rychlostí.

	opakující se	Přerušete infuzi. Dojde-li k ustoupení nežádoucího účinku, pokračujte v infuzi následující den.
hypersenzitivní reakce	např. bronchospasmus, angioedém	Okamžitě přerušete infuzi a započnete s vhodnou léčbou (viz bod 4.4). Pokračujte v léčbě v následujících cyklech.
syndrom kapilárního úniku		Přerušete infuzi a zajistěte podpůrná opatření. Pokud dojde k ustoupení nebo zlepšení nežádoucího účinku na 1–2. stupeň, pokračujte v infuzi 50% rychlostí.
centrální neurotoxicita		Ihned přerušete infuzi, vylučte další ovlivňující faktory a zajistěte odpovídající léčbu. O obnovení léčby jsou k dispozici jen omezené údaje a nelze poskytnout žádná doporučení.

Léčbu dinutuximabem beta je třeba zcela ukončit, pokud dojde k těmto projevům toxicity:

- anafylaktická reakce 3. nebo 4. stupně,
- dlouhodobá periferní motorická neuropatie 2. stupně,
- periferní neuropatie 3. stupně,
- oční toxicita 3. stupně,
- hyponatremie 4. stupně (< 120 meq/l) i přes řádné podávání tekutin,
- opakující se syndrom kapilárního úniku nebo jeho 4. stupeň (vyžadující umělou ventilaci).
- závažná centrální neurotoxicita, která zahrnuje 3. nebo 4. stupeň s výrazným prolongovaným neurologickým deficitem bez jakékoli zjištěné příčiny, recidivující neurotoxicitu 1.-3. stupně a trvalý neurologický deficit.
- všechny stupně syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie a transverzální myelitidy

Porucha funkce ledvin a jater

Údaje o pacientech s poruchou funkce ledvin a jater nejsou k dispozici (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Qarziba u dětí mladších 12 měsíců nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Qarziba je určen k podávání ve formě intravenózní infuze. Roztok je nutné podávat pomocí periferního nebo centrálního žilního katétru. Další společně podávané intravenózní přípravky je nutné podávat samostatně pomocí jiného žilního katétru (viz bod 6.6).

U kontinuální infuze se roztok podává rychlostí 2 ml za hodinu (48 ml za den) pomocí infuzní pumpy.

U 8hodinových infuzí podávaných denně se roztok aplikuje rychlost cca 13 ml za hodinu.

Před zahájením jednotlivých infuzí je nutné zvážit podání premedikace (viz bod 4.4).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní reakce štetu proti hostiteli 3. nebo 4. stupně nebo rozsáhlá chronická reakce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Bolest

Neuropatická bolest se obvykle vyskytuje na začátku léčby. Před jednotlivými infuzemi dinutuximabu beta je nutné pacientovi podat premedikaci ve formě analgetik, včetně intravenózně podávaných opioidů. K léčbě bolesti se doporučuje trojí terapie, včetně neopioidních analgetik (podle doporučení Světové zdravotnické organizace), gabapentinu a opioidů. Individuální dávky se mohou významně lišit.

Neopioidní analgetika

Při léčbě je nutné trvale aplikovat neopioidní analgetika, např. paracetamol nebo ibuprofen.

Gabapentin

Pacient má předem dostat dávku 10 mg/kg/den, a to 3 dny před zahájením infuze dinutuximabu beta. Perorálně podávaná denní dávka gabapentinu se zvýší na 2×10 mg/kg/den další den a na 3×10 mg/kg/den jeden den před podáním infuze dinutuximabu beta a v dalších dnech. Maximální jednotlivá dávka gabapentinu je 300 mg. Toto dávkovací schéma je třeba zachovat tak dlouho, jak pacient potřebuje.

Perorální podávání gabapentinu se po ukončení podávání intravenózní infuze morfinu postupně ukončí, nejpozději po ukončení podávání infuze dinutuximabu beta.

Opioidy

Léčba opiáty se při podávání dinutuximabu beta považuje za standardní postup. První den infuze a cyklu je obvykle nutné podat vyšší dávku než další dny a cykly.

- Před zahájením kontinuální intravenózní infuze morfinu je nutné 2 hodiny před podáním infuze dinutuximabu beta zahájit bolusovou infuzi morfinu rychlostí 0,02 až 0,05 mg/kg/h.
- Poté se doporučuje současně s infuzí dinutuximabu beta podávat morfin rychlostí 0,03 mg/kg/h.
- Při infuzích dinutuximabu beta podávaných denně je nutné pokračovat v infuzích morfinu menší rychlostí (např. 0,01 mg/kg/h.) po dobu 4 hodin po ukončení infuze dinutuximabu beta.
- Při kontinuální infuzi je v závislosti na reakci pacienta na bolest možné ukončit léčbu morfinem po dobu následujících 5 dnů postupným snižováním dávky (např. na 0,02 mg/kg/h., 0,01 mg/kg/h., 0,005 mg/kg/h.).
- Je-li zapotřebí kontinuální infuze morfinu po delší dobu než 5 dnů, podávání morfinu se ukončuje postupným snižováním dávky o 20 % denně, které je zahájeno po posledním dnu podávání infuze dinutuximabu beta.

Po postupném ukončení intravenózního podávání morfinu v případě silné neuropatické bolesti lze na žádost pacienta podávat perorálně morfin-sulfát (0,2 až 0,4 mg/kg každých 4 až 6 hodin). Při mírnější neuropatické bolesti lze perorálně podávat tramadol.

Hypersenzitivní reakce

Přes podávání premedikace může dojít k závažným reakcím na infuzi, včetně syndromu z uvolnění cytokinů, anafylaktické a hypersenzitivní reakce. Výskyt závažné reakce na podávání infuze (včetně syndromu z uvolnění cytokinů) vyžaduje okamžité ukončení léčby dinutuximabem beta a může si vyžádat naléhavé ošetření.

Syndrom z uvolnění cytokinů se často vyskytuje do několika minut nebo hodin po zahájení podávání první infuze a je charakterizován systémovými příznaky, jako je horečka, hypotenze a kopřivka.

Anafylaktické reakce se mohou vyskytnout už po několika minutách po zahájení podávání první infuze dinutuximabu beta a často jsou doprovázeny bronchospazmem a kopřivka.

Premedikace

Přibližně 20 minut před zahájením podávání jednotlivých infuzí dinutuximabu beta je nutné pomocí intravenózní injekce podat premedikaci ve formě antihistaminik (např. difenhydramin). V průběhu infuze dinutuximabu beta se doporučuje podávání antihistaminik opakovat podle potřeby každých 4 až 6 hodin.

Je nutné pečlivě sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou anafylaktické nebo alergické reakce, zejména při prvním a druhém léčebném cyklu.

Léčba hypersenzitivních reakcí

Při podávání dinutuximabu beta je nutné mít u lůžka pacienta okamžitě k dispozici intravenózně podávaná antihistaminika, epinefrin (adrenalin) a prednisolon, aby bylo možné reagovat na život ohrožující alergické reakce. Doporučuje se, aby léčba těchto reakcí zahrnovala léčbu prednisolonom, který se podává ve formě intravenózního bolusu, a epinefrinem, jenž se aplikuje ve formě intravenózního bolusu podávaného podle potřeby každých 3 až 5 minut v závislosti na klinické odpovědi. V případě bronchiální a/nebo plicní hypersenzitivní reakce se doporučuje zahájit inhalaci epinefrinu (adrenalinu), která se v závislosti na klinické odpovědi opakuje každé 2 hodiny.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku je charakterizován ztrátou vaskulárního tonu a únikem plazmatických proteinů a tekutiny do extravazálního prostoru. Tento syndrom se objevuje obvykle do několika hodin po zahájení léčby, zatímco klinické příznaky (tj. hypotenze, tachykardie) jsou obvykle hlášeny po 2 až 12 hodinách. Je nutné pozorně sledovat oběhovou a respirační funkci pacienta.

Neurologické zrakové poruchy

Vzhledem k tomu, že se dinutuximab beta váže na buňky optického nervu, může docházet k výskytu zrakových poruch. V případě, že dojde k problémům s akomodací, které je možné řešit brýlemi, není nutné dávku nijak upravovat, pokud se tyto problémy považují za snesitelné.

U pacientů, u nichž se vyskytne oční toxicita 3. stupně (tj. částečná ztráta zraku podle škály toxicity), je nutné léčbu přerušit. V případě výskytu jakýchkoli problémů se zrakem je nutné pacienta okamžitě poslat k oftalmologovi.

Periferní neuropatie

Při podávání přípravku Qarziba byly hlášeny ojedinělé případy periferní neuropatie. Je nutné posoudit případy motorické a senzorycké neuropatie trvající déle než 4 dny a vyloučit nezánettivé příčiny, jako např. progresi onemocnění, infekce, metabolické syndromy a souběžné podávání dalších léčivých přípravků.

U pacientů, u nichž se vyskytne jakákoli objektivní dlouhodobá slabost, kterou lze připsat podávání dinutuximabu beta, je nutné léčbu zcela ukončit. U pacientů se středně těžkou neuropatií (2. stupně) (motorickou neuropatií se senzoryckou složkou nebo bez ní) je nutné léčbu přerušit a pokračovat v ní až po ustoupení neurologických příznaků.

Centrální neurotoxicita

Po léčbě přípravkem Qarziba byla zaznamenána centrální neurotoxicita. Pokud se vyskytne centrální neurotoxicita, infuze má být okamžitě přerušena a pacient má být léčen symptomaticky, přičemž je třeba vyloučit další ovlivňující faktory, jako je aktivní infekce, metastatické šíření neuroblastomu do CNS a souběžné podávané neurotoxické léky.

Léčba dinutuximabem beta má být trvale ukončena po výskytu závažné neurotoxicity, která zahrnuje centrální neurotoxicitu 3. nebo 4. stupně s výrazným prolongovaným neurologickým deficitem bez

jakékoli zjištěné příčiny, recidivující neurotoxicitu 1.-3. stupně a/nebo trvalý neurologický deficit a všechny stupně syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie a transversální myelitidy.

Systémové infekce

Pacienti mohou mít v důsledku předchozí léčby sníženou imunitu. Jelikož mají často zaveden centrální žilní katétr, jsou ohroženi rozvojem systémové infekce. Před zahájením léčby by se u pacientů neměly vyskytovat žádné příznaky systémové infekce ani žádná diagnostikovaná infekce.

Hematologická toxicita

Při podávání přípravku Qarziba byl hlášen výskyt hematologické toxicity, např. erytrocypenie, trombocytopenie nebo neutropenie. Hematologická toxicita 4. stupně, která do doby podávání dalšího cyklu léčby ustoupí alespoň na 2. stupeň nebo na základní hodnoty, nevyžaduje žádnou úpravu dávky.

Abnormální laboratorní hodnoty

Doporučuje se pravidelně sledovat funkci jater a hodnoty elektrolytů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nelze vyloučit riziko nepřímého snížení aktivity CYP v důsledku vyšších hodnot TNF- α a IL-6, a proto ani riziko interakcí s jinými současně užívanými léčivými přípravky.

Kortikosteroidy

V důsledku imunosupresivní aktivity se nedoporučuje od 2 týdnů před zahájením prvního cyklu léčby až do konce 1 týdne po posledním cyklu léčby dinutuximabem beta podávat kortikosteroidy s výjimkou život ohrožujících stavů.

Očkování

Vzhledem k tomu, že dinutuximab beta stimuluje imunitní systém a že existuje riziko výskytu vzácných případů neurologické toxicity, je při podávání dinutuximabu beta nutné vyhnout se očkování do 10 týdnů po posledním léčebném cyklu.

Intravenózně podávané imunoglobuliny

Nedoporučuje se současné intravenózní podávání imunoglobulinů, protože může dojít k interakci s buněčnou toxicitou závislou na dinutuximabu beta.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. K dispozici nejsou ani údaje o teratogenním účinku nebo embryotoxicitě u zvířat. Dinutuximab beta (GD2) je exprimován v neuronových tkáních, zejména v průběhu embryofetálního vývoje, a může pronikat přes placentu. Proto může přípravek Qarziba při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu.

Přípravek Qarziba se v těhotenství nemá používat.

Kojení

Údaje o podávání přípravku kojícím ženám nejsou k dispozici. Není známo, zda se dinutuximab beta vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení má být během léčby přípravkem Qarziba a po dobu 6 měsíců po podání poslední dávky přerušeno.

Fertilita

Účinky dinutuximabu beta na lidskou fertilitu nejsou známy. Cílené studie fertility u zvířat nebyly prováděny, ve studiích toxicity u morčat a makaků javánských však nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na reprodukční orgány.

Přípravek Qarziba se nemá podávat ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Doporučuje se, aby ženy ve fertilním věku používaly antikoncepci ještě 6 měsíců po ukončení léčby dinutuximabem beta.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dinutuximab beta má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti nemají v průběhu léčby dinutuximabem beta obsluhovat stroje nebo řídit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost dinutuximabu beta byla hodnocena u 791 pacientů s vysokým rizikem relabujícího/refrakterního neuroblastomu, u nichž byl tento přípravek aplikován ve formě kontinuální infuze (212) nebo opakovaných infuzí podávaných denně (416). Jeho podávání bylo kombinováno s aplikací isotretinoinu (13-cis retinové kyseliny) u většiny pacientů a s podáváním IL-2 u 307 pacientů.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla pyrexie (86 %) a bolest (57 %), které se vyskytly navzdory podávání analgetik. Mezi další časté nežádoucí účinky patří hypersenzitivita (74,1 %), zvracení (55 %), průjem (52 %), syndrom kapilárního úniku (36 %), anémie (49 %), neutropenie (46 %), trombocytopenie (42 %) a hypotenze (41 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené během klinických hodnocení jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence a jsou shrnuty v tabulce níže. Tyto nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA. Jednotlivé kategorie podle frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci každé kategorie podle frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle snižující se závažnosti. Nežádoucí účinky pozorované v období po uvedení přípravku na trh jsou typově konzistentní s účinky pozorovanými v klinických hodnoceních.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	infekce (včetně pneumonie, kožních infekcí, herpetických infekcí, myelitidy, encefalomyelitidy), infekce spojená se zdravotnickým prostředkem	sepsy	
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie	lymfopenie	diseminovaná intravaskulární koagulopatie, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita, syndrom z uvolnění cytokinů	anafylaktická reakce	sérová nemoc
Poruchy metabolismu a výživy	retence tekutin	snížená chuť k jídlu, hypoalbuminemie, hyponatremie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypomagnezemie, hypokalcemie, dehydratace	
Psychiatrické poruchy		agitovanost, úzkost	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	periferní neuropatie, epileptické záchvaty, parestezie, závratě, třes	zvýšený nitrolební tlak, syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie
Poruchy oka	mydriáza, pupilotonie, oční otok (otok víček, periorbitální otok)	oftalmoplegie, papiledém, porucha akomodace, rozmazané vidění, fotofobie	
Srdeční poruchy	tachykardie	srdeční selhání, dysfunkce levé komory, perikardiální výpotek	
Cévní poruchy	hypotenze, syndrom kapilárního úniku	hypertenze	hypovolemický šok, venookluzivní onemocnění
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	hypoxie, kašel	bronchospasmus, dyspnoe, respirační selhání, infiltrace plic, otok plic, pleurální výpotek, tachypnoe, laryngospasmus	
Gastrointestinální poruchy	zvracení, průjem, zácpa, stomatitida	nauzea, otok rtů, ascites, abdominální distenze, ileus, suché rty	enterokolitida
Poruchy jater a žlučových cest			hepatocelulární poškození
Poruchy kůže a podkožní tkáň	pruritus, vyrážka, kopřivka	dermatitida (včetně exfoliativní dermatitidy), erytém, suchá kůže,	

		hyperhidróza, petechie, fotosenzitivní reakce	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové spazmy	
Poruchy ledvin a močových cest		oligurie, retence moči, hyperfosfaturie, hematurie, proteinurie	renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie, zimnice, bolest*, periferní edém, otok obličeje	reakce v místě vpichu injekce	
Vyšetření	nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	pokles tělesné hmotnosti, snížená hodnota glomerulární filtrace, hypertriglyceridemie, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas, prodloužený trombinový čas	

*zahrnuje bolest břicha, bolest končetin, orofaryngeální bolest a bolest zad hlášené u >10 % pacientů. Navíc byly hlášeny další typy běžných bolestí, např. artralgie, bolest v místě injekce, muskuloskeletální bolest, bolest kostí, bolest na hrudi a bolest šíje.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

Mezi nejčastější hypersenzitivní reakce patří hypotenze (42,2 %), kopřivka (7 %) a bronchospasmus (1 %). Syndrom z uvolnění cytokinů byl hlášen u 32 % pacientů. Závažné anafylaktické reakce se vyskytly u 3,5 % pacientů.

Bolest

Bolest se nejčastěji vyskytuje při první infuzi dinutuximabu beta a v průběhu léčby klesá. Nejčastěji se u pacientů vyskytla bolest břicha, bolest končetin, bolest zad, bolest na hrudi nebo artralgie.

Syndrom kapilárního úniku

Celkově mělo závažný průběh (3. a 4. stupně) 10 % případů syndromu kapilárního úniku, přičemž jejich frekvence se v průběhu léčby snižovala.

Poruchy oka

Mezi poruchy oka patřily potíže s akomodací, které lze upravit pomocí brýlí, a také mydriáza (2 %), periorbitální edém a edém očního víčka (3 %), rozmazané vidění (3 %) nebo fotofobie (3 %), které byly obvykle po ukončení léčby reverzibilní. Byly hlášeny také závažné poruchy oka včetně oftalmoplegie (2 %) a atrofie zřetivého nervu.

Periferní neuropatie

Byly hlášeny motorické a senzorické periferní neuropatie, a to celkem u 9 % pacientů. Většina těchto nežádoucích účinků měla závažnost 1. až 2. stupně a časem ustoupila.

Centrální neurotoxicita

Byly hlášeny případy centrální neurotoxicity a závažné neurotoxicity, včetně syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie (0,7 %) a křečí (1,7 %).

Bezpečnostní profil s IL-2 a bez IL-2

Kombinované použití přípravku Qarziba a IL-2 ve srovnání se samostatnou aplikací tohoto přípravku bez IL-2 zvyšuje riziko výskytu nežádoucích účinků, zejména v případě pyrexie (94 % vs. 80 %), syndromu kapilárního úniku (45 % vs. 20 %), bolesti spojené s podáním dinutuximabu beta (70 % vs. 62 %), hypotenze (44 % vs. 27 %) a periferní neuropatie (9 % vs. 5 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování dinutuximabem beta.

V případě předávkování je nutné u pacientů pečlivě sledovat výskyt známek nebo příznaků nežádoucích účinků a v případě potřeby jim poskytnout podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FX06

Mechanismus účinku

Dinutuximab beta je chimerická monoklonální protilátka třídy IgG1, která se zaměřuje konkrétně na karbohydrátovou doménu disialogangliosidu 2 (GD2), která je v buňkách neuroblastomu nadměrně exprimována.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že dinutuximab beta váže buněčné linie neuroblastomu, které exprimují GD2 a indukují jednak komplementem zprostředkovanou cytotoxicitu (complement dependent cytotoxicity - CDC), a jednak buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu závislou na protilátkách (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC). Bylo zjištěno, že za přítomnosti lidských efektorových buněk, včetně buněk periferní krve obsahujících jádro a granulocytů od normálních lidských dárců, zprostředkovává dinutuximab beta lýzu buněčných linií lidského neuroblastomu a melanomu, a to v závislosti na podávané dávce. Ve studiích *in vivo* se navíc prokázalo, že dinutuximab beta by mohl potlačovat metastázy v játrech v syngenním modelu jaterních metastáz u myší.

Neurotoxická spojená s dinutuximabem beta je pravděpodobně výsledkem indukce mechanické alodynie, která může být zprostředkována reaktivitou přípravku s antigenem GD2, jenž se nachází na povrchu periferních nervových vláken a myelinu.

Klinická účinnost

Účinnost dinutuximabu beta byla hodnocena v randomizované kontrolované studii, která srovnávala aplikaci tohoto přípravku spolu s IL-2 a bez IL-2 v rámci léčby první linie u pacientů s vysoce rizikovým neuroblastomem, a ve dvou studiích s jednou skupinou pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním.

Relabující nebo refrakterní pacienti

V rámci programu, ve kterém byl přípravek podáván z humanitních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use) (1. studie) dostávalo 54 pacientů dinutuximab beta v dávce 10 mg/m²/den podávaný pomocí kontinuální 10denní intravenózní infuze v rámci 5týdenního léčebného cyklu současně se subkutánně podávaným IL-2 (6x10⁶ IU/m²/den, který byl podáván 1.–5. den a 8.–12. den), po němž následovalo perorální podání isotretinoinu (160 mg/m²/den po dobu 14 dní v rámci každého cyklu). Stejný léčebný režim byl použit i ve studii II. fáze (2. studie), do níž bylo zařazeno 44 pacientů.

Celkem mělo z těchto 98 pacientů 40 primární refrakterní neuroblastom, 49 relabující neuroblastom a dalších 9 pacientů bylo zařazeno po terapii první linie. Jednalo se o 61 chlapců a 37 dívek ve věku od 1 do 26 let (medián 5 let). U všech pacientů byla původně diagnostikována INSS 4. stupně bez amplifikace MYCN (16 % pacientů mělo tumory s amplifikací MYCN a u 14 % tato informace chyběla). Většina pacientů s relabujícím onemocněním byla do studie zařazena po prvním relapsu, přičemž medián doby od diagnózy do prvního relapsu činil přibližně 14 měsíců. Léčba onemocnění před imunoterapií zahrnovala intenzivní chemoterapii, po níž následovala transplantace autologních kmenových buněk, radioterapie a chirurgický zákrok. Při zahrnutí do studie mělo 72 pacientů měřitelnou chorobu a u 26 pacientů nebylo možné onemocnění zjistit.

Míra přežití (přežití bez projevu onemocnění, celkové přežití) je uvedena v tabulce č. 1 pro jednotlivé typy onemocnění. Celková míra reakce (kompletní reakce plus částečná reakce) u pacientů s prokázaným onemocněním při zařazení do studie byla 36 % (95% interval spolehlivosti) [25; 48]) a byla příznivější u pacientů s refrakterním onemocněním (41 % [23; 57]), než u pacientů s relabujícím onemocněním (29 % [15; 46]).

Tabulka 1: Přežití bez příznaků onemocnění a celková míra přežití u pacientů s relabujícím nebo refrakterním onemocněním

		1. studie n = 29	2. studie n = 19	1. studie n = 15	2. studie n = 25
		pacienti s relabujícím neuroblastomem		pacienti s refrakterním neuroblastomem	
Přežití bez příznaků onemocnění	1 rok	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 roky	31 %	37 %	29 %	56 %
Celková míra přežití	1 rok	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 roky	69 %	42 %	70 %	78 %

Pacienti první linie, jimž byly transplantovány autologní kmenové buňky

Do 3. studie byli pacienti s vysoce rizikovým neuroblastomem zařazeni po aplikaci indukční chemoterapie, u nichž bylo dosaženo alespoň částečné reakce, a po myeloablativní terapii a transplantaci kmenových buněk. Pacienti s progresivním onemocněním byli ze studie vyloučeni. Dinutuximab beta se podával v dávce 20 mg/m²/den po dobu 5 po sobě následujících dní, která byla aplikována formou 8hodinové intravenózní infuze v rámci 5týdenního léčebného cyklu, v kombinaci s isotretinoinem a buď spolu se subkutánně podávaným IL-2 ve stejných dávkách jako v předchozích studiích, nebo bez něj.

Celkem bylo v rámci studie randomizováno 370 pacientů, kterým byla aplikována léčba. Z těchto pacientů bylo 64 % chlapců a 36 % dívek, přičemž medián věku činil 3 roky (0,6 až 20). 89 % pacientů mělo tumor ve 4. stadiu, přičemž amplifikace MYCN byla hlášena u 44 % případů. Hlavním parametrem účinnosti bylo 3leté přežití bez příznaků onemocnění, vedlejším parametrem byla celková míra přežití. Hodnoty přežití bez příznaků onemocnění a celková míra přežití jsou uvedeny v tabulkách č. 2 a 3 podle průkazu onemocnění při vstupním vyšetření.

U pacientů bez průkazu onemocnění při vstupním vyšetření nevedlo přidání IL-2 k lepším hodnotám přežití bez příznaků onemocnění ani celkové míry přežití.

Tabulka 2: Přežití bez příznaků onemocnění a celková míra přežití [95% interval spolehlivosti] u pacientů bez prokázaného onemocnění při vstupním vyšetření (kompletní odpověď na původní léčbu)

Účinnost	bez IL-2 n = 104			s IL-2 n = 107		
	1 rok	2 roky	3 roky	1 rok	2 roky	3 roky
Přežití bez příznaků onemocnění	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
Celková míra přežití	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tabulka 3: Přežití bez příznaků onemocnění a celková míra přežití [95% interval spolehlivosti] u pacientů s prokázaným onemocněním při vstupním vyšetření (bez úplné reakce na původní léčbu)

Účinnost	bez IL-2 n = 73			s IL-2 n = 76		
	1 rok	2 roky	3 roky	1 rok	2 roky	3 roky
Přežití bez příznaků onemocnění	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 % [41; 65]
Celková míra přežití	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

Imunogenita

Ve 3 klinických studiích byl výskyt tvorby protilátek proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA) 57,1 % (112/196) u subjektů klasifikovaných jako ADA-pozitivní na základě skutečnosti, že u nich v průběhu léčby proběhla alespoň jedna ADA odpověď. Aktivita neutralizačních protilátek byla zaznamenána u 63,5 % (54/85) ADA-pozitivních subjektů ve 2 studiích. Byl zaznamenán celkový trend snižující se koncentrace dinutuximabu beta se zvyšujícím se titrem ADA (nízký, střední a vysoký). U 16,8 % subjektů (33/196) s vysokým titrem ADA mělo snížení koncentrace dinutuximabu beta vliv na farmakodynamickou odpověď. Na základě dostupných údajů není možné určit kvantitativní souvislost mezi titrem ADA a dopadem na účinnost.

Nebyly zaznamenány žádné jasné souvislosti mezi odpovědí ADA a relevantními vybranými událostmi týkajícími se bezpečnosti.

Z hlediska účinnosti a bezpečnosti není důvod upravovat nebo ukončovat léčbu na základě naměřených odpovědí ADA.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Qarziba u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u neuroblastomu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že z etických důvodů nebylo možné získat úplné informace o tomto léčivém přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dinutuximab beta byl zkoumán pomocí krátkodobých infuzí (short-term infusions, STI, pětidenní osmihodinové infuze v dávce 20 mg/m²/den) a dlouhodobých infuzí (long-term infusions, LTI, desetidenní kontinuální infuze v dávce 100 mg/m²/den).

Absorpce

Dinutuximab beta se podává formou intravenózní infuze. Maximální koncentrace (průměr (+/-SD)) na konci dlouhodobé infuze byla 11,2 (+/-3,3) mg/l. Jiné způsoby podání nebyly zkoumány.

Distribuce

Odhad populačního průměru (+/-SD) pro centrální distribuční objem byl 2,04 (±1,05) l a pro periferní distribuční objem 2,65 (±1,01) l.

Biotransformace

Metabolismus dinutuximabu beta nebyl zkoumán. Očekává se, že dinutuximab beta bude jako protein metabolizován na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny pomocí proteolytických enzymů na bázi ubiquitinu.

Eliminace

Clearance po LTI byla 0,72 (±0,24) l/d/m². Akumulační poměr při C_{max} byl 1,13 (±0,54) po 5 cyklech LTI (průměr (+/-SD)). Zdánlivý terminální poločas eliminace t_{1/2} byl 8,7 (±2,6) dne (průměr (+/-SD)). Clearance dinutuximabu beta se zvýšila v přítomnosti vysokých titrů protilátek proti léčivu bez ohledu na neutralizační aktivitu. (viz Imunogenita v bodě 5.1).

Linearita/nelinearita

Variace v dávce při první infuzi ve studii 2 prokázaly dávce úměrný nárůst expozice (AUC[∞]) až do doporučené dávky 100 mg/m² na cyklus po dobu 10 dnů.

Zvláštní populace

Věk pacientů se pohyboval od 1 roku do 27 let (medián 6 let). Tělesná hmotnost se pohybovala od 9 do 75 kg (medián 18,5 kg) a plocha povrchu těla od 0,44 do 1,94 m² (medián 0,75 m²). Na základě údajů od 224 pacientů ze čtyř studií (STI 30 pacientů, LTI 194 pacientů) byl vytvořen dvoukompartmentový populační farmakokinetický model s eliminací prvního řádu z centrálního kompartmentu. Parametry objemu a clearance se zvyšovaly v celém rozsahu s rostoucí velikostí těla. Tělesná hmotnost a titr ADA byly kovariáty pro clearance, zatímco tělesná hmotnost, věk a souběžné podávání IL-2 byly kovariáty pro distribuční objem.

Věk

Populační farmakokinetické analýzy poukázaly na srovnatelnou expozici dinutuximabu beta u pacientů všech sledovaných věkových kategorií při dávkování 100 mg/m².

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza s 89 ženami (40 %) a 135 muži (60 %) neprokázala žádný klinicky významný vliv pohlaví na farmakokinetiku dinutuximabu beta.

Rasa

Vzhledem k tomu, že v populaci pro farmakokinetickou analýzu převažovali běloši (92,9 %), nebyla rasa formálně zkoumána jako potenciální kovariát farmakokinetiky.

Tělesná hmotnost

Dávkování na základě plochy povrchu těla zajišťuje konzistentní expozici napříč populacemi.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie. Funkce ledvin nebyla významným kovariátem v populačních farmakokinetických analýzách, které zahrnovaly pacienty s normální funkcí ledvin a lehkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie. U osob s ALT > 3 x ULN byla farmakokinetika srovnatelná jako u osob s ALT ≤ 3 x ULN.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Dinutuximab beta byl podáván mladým morčatům mužského a ženského pohlaví a mladým makakům javánským mužského a ženského pohlaví v opakovaných dávkách převyšujících doporučené klinické dávkování. Mezi významná zjištění patřily změny (pokles) hmotnosti thymu a změny kostní dřeně (atrofie postihující myeloidní a erytroidní prekurzorové buněčné linie). Změny kostní dřeně byly mírné až závažné a po ukončení podávání přípravku ustoupily. U opic nebyl pozorován žádný vliv na kardiovaskulární funkce (EKG, krevní tlak).

Další

Nebyly provedeny žádné neklinické studie, které by hodnotily potenciální vliv dinutuximabu beta na kancerogenitu, genotoxicitu nebo na vývojovou a reprodukční toxicitu. Ve studiích s morčaty a makaky javánskými, které se zabývaly toxicitou opakovaných dávek, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky dinutuximabu beta na reprodukční orgány při expozici vyšší, než jsou klinické hodnoty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
sacharóza
polysorbát 20
voda na injekci
kyselina chlorovodíková (k nastavení pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Naředěný roztok (infuzní roztok)

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C (50ml injekční stříkačka) a na dobu 7 dnů při teplotě 37 °C (250ml infuzní vak) po kumulativním uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 72 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodiny při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá injekční lahvička ze skla třídy I (6 ml) s halobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým odtrhávacím uzávěrem, s obsahem minimálního extrahovatelného objemu 4,5 ml koncentráту pro infuzní roztok.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infuzní roztok se musí připravovat za aseptických podmínek. Roztok nesmí být vystaven přímému slunečnímu záření ani teplu.

Konkrétní denní dávka přípravku Qarziba pro pacienta se počítá na základě plochy povrchu těla (viz bod 4.2).

Přípravek Qarziba se ředí za aseptických podmínek pomocí 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného pro infuze s obsahem 1 % humánního albuminu (např. 5 ml 20% humánního albuminu na 100 ml roztoku chloridu sodného) tak, aby byla dosažena konkrétní koncentrace/dávka pro pacienta.

V případě kontinuálních infuzí lze infuzní roztok připravovat každý den nově nebo jednorázově až na 5 dní trvání infuze. Denní dávka činí 10 mg/m². Obsah roztoku, který má být podán pomocí infuze za jeden den (v rámci léčebného cyklu v délce 10 po sobě následujících dnů), má činit 48 ml, tj. 240 ml na 5denní dávku. S přihlédnutím k mrtvému objemu infuzního systému se doporučuje připravit 50 ml roztoku do 50ml injekční stříkačky nebo 250 ml do infuzního vaku vhodného pro použitou infuzní pumpu, tj. o 2 ml (v případě stříkačky) nebo o 10 ml (v případě infuzního vaku) více.

V případě opakovaných 8hodinových infuzí podávaných denně činí denní dávka 20 mg/m². Vypočtenou dávku je třeba naředit pomocí 100 ml 0,9% (9 mg/ml) chloridu sodného s obsahem 1 % humánního albuminu.

Infuzní roztok je nutné podávat pomocí periferního nebo centrálního žilního katétru. Další současně podávané intravenózní přípravky je nutné podávat samostatně pomocí jiného žilního katétru. Před podáním je nutné obsah pohledem zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Při infuzi se doporučuje použít 0,22µm in-line filtr.

V případě kontinuální infuze lze použít jakýkoli zdravotnický prostředek vhodný k podávání infuzí rychlostí 2 ml za hodinu, tj. injekční pumpy / infuzní dávkovače, elektronické ambulantní infuzní pumpy. Upozorňujeme, že elastomerické pumpy se v kombinaci s in-line filtry nepovažují za vhodné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1191/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. května 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 06.01.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ /
VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ
PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
Laupheim, Baden-Wuerttemberg
88471
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem shromáždění údajů o bolesti a jejím zmírňování, účincích na periferní a centrální nervový systém, včetně poruch zraku, a dlouhodobé bezpečnosti a dlouhodobé účinnosti přípravku má držitel rozhodnutí o registraci předkládat výsledky studie vycházející z údajů z registru pacientů s vysoce rizikovým neuroblastomem.	Zprávy předkládané každý rok

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
dinutuximabum beta

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml koncentrátu obsahuje dinutuximabum beta 4,5 mg.
Jedna 4,5ml injekční lahvička obsahuje dinutuximabum beta 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
20 mg/4,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/17/1191/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Qarziba

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
dinutuximabum beta
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/4,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok dinutuximabum beta

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Qarziba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qarziba používat
3. Jak se přípravek Qarziba používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Qarziba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Qarziba a k čemu se používá

Přípravek Qarziba obsahuje dinutuximab beta, který patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných „monoklonální protilátky“. Jedná se o proteiny (bílkoviny), které specificky rozeznávají jiné jedinečné proteiny v organismu, na které se váží. Dinutuximab beta se váže na molekulu známou pod názvem disialogangliosid 2 (GD2), který je přítomen na nádorových buňkách, což vede k aktivaci imunitního systému organismu, který začne tyto nádorové buňky napadat.

Přípravek Qarziba se **používá k léčbě neuroblastomu**, u něhož existuje vysoké riziko, že se po sérii léčebných zákroků, mezi něž patří transplantace kmenových buněk k opětovnému vybudování imunitního systému, vrátí. Používá se také k léčbě neuroblastomu, který se vrátil (tzv. relaps) nebo který se nepodařilo vyléčit pomocí předchozí léčby.

Před léčbou relapsu neuroblastomu u Vás ošetřující lékař stabilizuje aktivně postupující onemocnění pomocí dalších vhodných opatření.

Váš lékař se dále rozhodne, zda je k léčbě Vašeho nádorového onemocnění nutné přidat další léčivý přípravek – interleukin-2.

Neuroblastom je druh nádorového onemocnění, které vzniká z abnormálních nervových buněk v organismu, zejména v nadledvinách. Jedná se o jedno z nejčastějších nádorových onemocnění v dětství.

Používá se u pacientů ve věku od 12 měsíců.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Qarziba používat

Nepoužívejte přípravek Qarziba:

- jestliže jste **alergický(á)** na dinutuximab beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže se u Vás vyskytla akutní reakce štetu proti hostiteli 3. nebo 4. stupně nebo rozsáhlá dlouhodobá reakce štetu proti hostiteli.
Jedná se o reakci, kdy **buňky transplantované tkáně napadají buňky příjemce**.

Upozornění a opatření

Předtím, než začnete používat přípravek Qarziba, bude Vám provedeno krevní vyšetření ke kontrole funkce jater, plic, ledvin a kostní dřeně.

Po první aplikaci přípravku Qarziba a dále v průběhu léčby můžete pociťovat či se u Vás mohou vyskytnout:

- **bolest**
Bolest je jedním z nejčastějších nežádoucích účinků přípravku Qarziba. Obvykle se vyskytuje na začátku infuze. Proto Vám lékař bude počínaje 3 dny před léčbou přípravkem Qarziba a v jejím průběhu podávat vhodné léky proti bolesti.
- **alergické reakce nebo další reakce spojené s podáváním infuze**
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás v průběhu infuze nebo po jejím podání vyskytne jakýkoli druh reakce, např.:
 - horečka, třes a/nebo nízký krevní tlak,
 - obtíže s dýcháním,
 - kožní vyrážka, kopřivka.K prevenci těchto reakcí dostanete vhodnou léčbu a v průběhu infuze přípravku Qarziba se bude pečlivě sledovat, zda se u Vás tyto reakce nevyskytnou.
- **prosakování krve z malých cév (syndrom kapilárního úniku)**
Prosakování krevních součástí z malých cév může vést k rychlému otoku rukou a nohou a dalších částí těla. Dalšími příznaky je rychlý pokles krevního tlaku, točení hlavy a dušnost.
- **problémy se zrakem**
Může u Vás dojít ke změnám zraku.
- **nervové poruchy**
Může se u Vás vyskytnout pocit necitlivosti, pocit mravenčení nebo pálení rukou, chodidel, paží a nohou, omezená citlivost nebo slabost při pohybu.
- **poruchy míchy a mozku (centrální nervové soustavy, CNS)**
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví jakékoliv příznaky postihující CNS, jako jsou: výrazný dlouhodobý neurologický deficit bez zjevné příčiny, např. svalová slabost nebo ztráta svalové síly v dolních končetinách (nebo horních končetinách), nebo problémy s pohyblivostí či neobvyklé vjemy a necitlivost. Přetrvávající nebo náhle vzniklá bolest hlavy nebo postupná ztráta paměti a kognitivních schopností, nepatrné změny osobnosti, neschopnost soustředit se, letargie (chorobná spavost, netečnost) a postupná ztráta vědomí.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z těchto problémů.

Lékař může rozhodnout o přerušení léčby, pokud se u vás vyskytne kterýkoli z uvedených problémů. V některých případech může být Vaše léčba znovu zahájena po přerušení nebo pozvolnějším tempem, ale někdy může být nutné ji zcela ukončit.

Lékař Vám v době, kdy užíváte tento léčivý přípravek, provede krevní vyšetření a může Vám provést také vyšetření očí.

Děti

Tento léčivý přípravek nemá být podáván dětem do 12 měsíců, protože v této věkové skupině nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Qarziba

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Dva týdny před aplikací první dávky přípravku Qarziba a až 1 týden po posledním léčebném cyklu neužívejte **léčivé přípravky, které potlačují imunitní systém (obranyschopnost)**, ledaže by Vám je předepsal lékař. Mezi léky, které potlačují imunitní systém, patří např. kortikosteroidy používané k potlačení zánětu nebo k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu.

V průběhu léčby přípravkem Qarziba a 10 týdnů poté se vyhněte **očkování**.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, obraťte se před zahájením léčby přípravkem Qarziba na lékaře. Doporučuje se používat antikoncepci ještě 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Qarziba. Přípravek Qarziba můžete používat pouze v případě, že se lékař domnívá, že přínosy převažují nad riziky pro plod.

Upozorněte lékaře na to, že kojíte. V průběhu léčby přípravkem Qarziba a 6 měsíců po aplikaci poslední dávky nekojte. Není známo, zda je tento léčivý přípravek vylučován do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Qarziba má několik nežádoucích účinků, které mohou mít vliv na Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud je ovlivněna Vaše schopnost soustředění a reakce, tyto činnosti neprovádějte.

3. Jak se přípravek Qarziba používá

Na léčbu bude dohlížet lékař se zkušenostmi s používáním léčivých přípravků k léčbě nádorových onemocnění. Léčbu Vám bude podávat v průběhu hospitalizace lékař nebo zdravotní sestra. Léčba Vám bude podávána do žíly (formou intravenózní infuze) obvykle za použití speciálních trubiček (katétrů) a pumpy. V průběhu infuze a po ní budete pravidelně kontrolován(a), zda se u Vás nevyskytnou nežádoucí účinky.

Přípravek Qarziba Vám bude podáván v pěti cyklech po 35 dnech, přičemž infuze bude na začátku každého cyklu trvat 5 nebo 10 dní. Doporučená dávka je **100 mg** dinutuximabu beta **na metr čtvereční plochy povrchu těla na jeden léčebný cyklus**. Plochu povrchu těla Vám lékař vypočte na základě Vaší výšky a tělesné hmotnosti.

Bude-li lékař považovat za vhodné podávat i interleukin-2, bude se interleukin-2 podávat dvakrát formou podkožní injekce, vždy 5 po sobě jdoucích dní (před léčbou přípravkem Qarziba a v jejím průběhu).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících příznaků, **neprodleně informujte svého lékaře či zdravotní sestru:**

velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- rychle vzniklý otok rukou a nohou a dalších částí těla, rychlý pokles krevního tlaku, závratě a točení hlavy (syndrom kapilárního úniku)
- bolest břicha, bolest v krku, bolest na hrudi, bolest v obličeji, bolest rukou, chodidel, paží a nohou, bolest zad, krku, kloubů nebo svalů
- alergické reakce a syndrom z uvolnění cytokinů doprovázený příznaky, jako je otok obličeje nebo hrdla, dušnost, závratě, kopřivka, rychlý nebo silný tlukot srdce, nízký krevní tlak, vyrážka, horečka nebo pocit na zvracení

Mezi další nežádoucí účinky s uvedenou četností výskytu patří:

velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- horečka, zimnice
- zvracení, průjem, zácpa
- zánět dutiny ústní a rtů (stomatitida)
- kašel
- svědění, vyrážka
- nízký krevní tlak, zvýšená tepová frekvence
- nedostatek kyslíku
- otok tkání (v obličeji, na rtech, kolem očí, v dolních končetinách)
- nárůst tělesné hmotnosti
- infekce, zejména infekce v souvislosti s použitím katétru, kterým se léčivý přípravek podává
- bolest hlavy
- rozšířené zornice nebo abnormální reakce zornic
- abnormální hodnoty krevních testů a vyšetření moči (krevní buňky a další složky, funkce jater, funkce ledvin)

časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- život ohrožující infekce (sepsa)
- záchvaty (křeče)
- neklid, úzkost
- nervové poruchy rukou a nohou (doprovázené abnormálními pocity nebo slabostí), závratě, chvění, svalové křeče
- ochrnutí očních svalů, rozmazané vidění, citlivost na světlo, otok sítnice
- vysoký krevní tlak
- srdeční selhání, hromadění tekutiny kolem srdce
- selhání dýchání, hromadění tekutiny v plicích
- náhlé zúžení dýchacích cest (tzv. bronchospasmus, laryngospasmus), zrychlené dýchání
- snížená chuť k jídlu, pocit na zvracení, nadýmání, hromadění tekutin v břišní dutině
- reakce v místě vpichu, kožní problémy, jako je zarudnutí, suchá kůže, ekzém, nadměrné pocení, reakce na světlo
- nemožnost se vymočit nebo menší množství moči při močení
- snížení tělesné hmotnosti, ztráta tekutin (dehydratace)

méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100):

- šok v důsledku sníženého objemu tekutin
- vznik krevních sraženin v malých cévách (diseminovaná intravaskulární koagulopatie)
- určitý druh alergie (sérová nemoc) doprovázený horečkou, vyrážkou, zánětem kloubů

- poruchy mozku charakterizované bolestmi hlavy, zmateností, záchvaty (křečemi) a ztrátou zraku (tzv. syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie)
- zánět střev, poškození jater
- selhání ledvin
- onemocnění, při kterém dochází k ucpání některých malých cév v játrech (tzv. venookluzivní onemocnění)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Qarziba uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření je přípravek Qarziba určen k okamžitému použití.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Qarziba obsahuje

- Léčivou látkou je dinutuximabum beta.
Jeden ml koncentráту obsahuje dinutuximabum beta 4,5 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje dinutuximabum beta 20 mg ve 4,5 ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (k nastavení pH).

Jak přípravek Qarziba vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Qarziba je bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina dodávaná v čirých skleněných injekčních lahvičkách s gumovou zátkou a hliníkovým uzávěrem.
Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

- **Držitel rozhodnutí o registraci**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemsko

- **Výrobce**
Patheon Italia S.P.A.
Via Morolense,
5 – 03013 Ferentino
Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podávání přípravku Qarziba je omezeno pouze na zdravotnická zařízení a musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou. Musí jej podávat zdravotnický pracovník připravený na zvládnutí závažných alergických reakcí, včetně anafylaktické reakce, v zařízení, ve kterém jsou okamžitě dostupné veškeré resuscitační služby.

Dávkování

Léčba dinutuximabem beta sestává z 5 po sobě následujících cyklů, z nichž každý trvá 35 dní. Jednotlivé dávky se stanovují na základě plochy povrchu těla a mají činit celkem 100 mg/m² na jeden cyklus.

Jsou možné dva způsoby podání:

- kontinuální infuze po dobu prvních 10 dní každého cyklu (celkem 240 hodin) v denní dávce 10 mg/m²,
- nebo pět infuzí po 20 mg/m² podávaných po dobu 8 hodin prvních 5 dnů každého cyklu.

Podává-li se s dinutuximabem beta zároveň IL-2, musí se aplikovat ve formě subkutánní injekce po dobu 5 po sobě následujících dní dvakrát v průběhu jednotlivých cyklů. První 5denní léčbu je třeba zahájit 7 dní před první infuzí dinutuximabu beta. Druhou 5denní léčbu IL-2 je nutné zahájit současně s infuzí dinutuximabu beta (1. až 5. den každého cyklu). IL-2 je podáván v dávce 6×10⁶ IU/m²/den, tj. v celkové dávce 60×10⁶ IU/m² na cyklus.

Příprava infuze

Infuzní roztok se musí připravovat za aseptických podmínek. Roztok nesmí být vystaven přímému slunečnímu záření ani teplu.

Konkrétní denní dávka přípravku Qarziba pro pacienta se počítá na základě plochy povrchu těla.

Přípravek Qarziba se ředí za aseptických podmínek pomocí 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného pro infuze s obsahem 1 % humánního albuminu (tj. 5 ml 20% humánního albuminu na 100 ml roztoku chloridu sodného) tak, aby byla dosažena konkrétní koncentrace/dávka pro pacienta.

- Pro kontinuální infuze lze infuzní roztok připravovat každý den nově nebo jednorázově až na dobu 5 dní trvání infuze. Denní dávka činí 10 mg/m². Obsah roztoku, který má být podán pomocí infuze za jeden den (v rámci léčebného cyklu v délce 10 po sobě následujících dnů), má činit 48 ml, tj. 240 ml na 5denní dávku. S přihlédnutím k mrtvému objemu infuzního systému se doporučuje připravit 50 ml roztoku do 50ml injekční stříkačky nebo 250 ml do infuzního vaku vhodného pro použitou infuzní pumpu, tj. o 2 ml (v případě stříkačky) nebo o 10 ml (v případě infuzního vaku) více.

- V případě opakovaných infuzí podávaných denně činí denní dávka 20 mg/m² a vypočtenou dávku je třeba naředit pomocí 100 ml 0,9% (9 mg/ml) chloridu sodného s obsahem 1 % humánního albuminu.

Podávání infuze

Infuzní roztok je nutné podávat pomocí periferního nebo centrálního žilního katétru. Další současně podávané intravenózní přípravky je nutné podávat samostatně pomocí jiného žilního katétru. Před podáním je nutné obsah pohledem zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Při infuzi se doporučuje použít 0,22µm in-line filtr.

V případě kontinuální infuze lze použít jakýkoli zdravotnický prostředek vhodný k podávání infuzí rychlostí 2 ml za hodinu, tj. injekční pumpy / infuzní dávkovače, elektronické ambulantní infuzní pumpy. Upozorňujeme, že elastomerické pumpy se v kombinaci s in-line filtry nepovažují za vhodné.

Uchovávání naředěného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C (50ml injekční stříkačka) a na dobu 7 dnů při teplotě 37 °C (250ml infuzní vak) po kumulativním uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 72 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodiny při 2°C až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.