

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat indeholder 4,5 mg dinutuximab beta.
Et hætteglas indeholder 20 mg dinutuximab beta i 4,5 ml.

Dinutuximab beta er et humaniseret murint-humant monoklonalt IgG1-antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i en pattedyrscellelinje (CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Farveløs til let gullig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Qarziba er indiceret til behandling af højrisiko-neuroblastom hos patienter ≥ 12 måneder, der tidligere har fået induktionskemoterapi og opnået i det mindste et delvist respons, efterfulgt af myeloablative behandling og stamcelletransplantation, samt patienter med relaps eller refraktært neuroblastom med eller uden følgesygdomme i anamnesen. Før behandling af recidiverende neuroblastom skal alle aktivt progressive sygdomme stabiliseres ved andre egnede foranstaltninger.

Hos patienter med relaps/refraktær sygdom i anamnesen og hos patienter, som ikke har opnået fuldstændigt respons på førstelinjebehandling, skal Qarziba kombineres med interleukin-2 (IL-2).

4.2 Dosering og administration

Qarziba er begrænset til brug på hospitaler og må kun administreres under supervision af en læge med erfaring inden for onkologisk behandling. Det skal administreres af sundhedspersonale med erfaring i håndtering af alvorlige allergiske reaktioner, heriblandt anafylaksi, i omgivelser, hvor fuldt genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt.

Dosering

Behandling med Qarziba består af 5 på hinanden følgende behandlingsserier, hvor hver serie varer 35 dage. Den individuelle dosis bestemmes ud fra legemsoverfladeareal og skal samlet være på 100 mg/m² pr. serie.

Der findes to doseringsmetoder:

- Kontinuerlig infusion over de første 10 dage i hver behandlingsserie (samlet 240 timer) med en daglig dosis på 10 mg/m^2
- eller fem daglige infusioner med 20 mg/m^2 administreret over 8 timer, på de første 5 dage af hver behandlingsserie.

Når IL-2 kombineres med Qarziba, skal IL-2 administreres som subkutan injektion på $6 \times 10^6 \text{ IE/m}^2/\text{dag}$ i 2 perioder af 5 på hinanden følgende dage, hvilket resulterer i en samlet dosis på $60 \times 10^6 \text{ IE/m}^2$ pr. behandlingsserie. Den første 5-dages-serie skal starte 7 dage inden den første infusion af dinutuximab beta, og den anden 5-dages-serie skal starte samtidig med dinutuximab beta-infusionen (dag 1 til 5 i hver dinutuximab beta-serie).

Før start af hver behandlingsserie skal følgende kliniske parametre evalueres, og behandlingen skal udsættes, indtil de nævnte værdier er opnået:

- pulsoximetri $> 94 \%$ på luft i rummet
- tilstrækkelig knoglemarvsfunktion: absolut neutrofil $\geq 500/\mu\text{l}$, trombocyt $\geq 20.000/\mu\text{l}$, hæmoglobin $> 8,0 \text{ g/dl}$
- tilstrækkelig leverfunktion: alanin-aminotransferase (ALAT)/aspartat-aminotransferase (ASAT) < 5 gange den øvre normalgrænse (ULN)
- tilstrækkelig nyrefunktion: kreatininclearance eller glomerulær filtrationshastighed (GFR) $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Dosisjustering af dinutuximab beta

Baseret på lægens vurdering af sværhedsgraden af de uønskede reaktioner på dinutuximab beta kan dosis nedsættes med 50 % eller infusionen afbrydes midlertidigt. Som følge heraf kan infusionsperioden enten blive forlænget, eller, hvis patienten tolererer det, kan infusionshastigheden øges til 3 ml/time (kontinuerlig infusion) for at kunne administrere den samlede dosis.

Anbefalede dosisændringer for dinutuximab beta

Bivirkning	Sværhedsgrad	Ændring af behandling
Alle	Grad 1-2	Nedsæt infusionshastigheden til 50 % Efter ophør genoptages infusionen med den oprindelige hastighed
Overfølsomhedsreaktion, f.eks. hypotension		Afbryd infusionen og administrer understøttende behandling Efter ophør genoptages infusionen med den oprindelige hastighed
Udvidede pupiller med svag lysreaktion +/- fotofobi		Afbryd infusionen Efter ophør genoptages infusionen med en hastighed på 50 %
Alle	Grad ≥ 3	Afbryd infusionen og administrer understøttende behandling Genoptag infusionen med en hastighed på 50 %, når bivirkningen er ophørt eller bedret til grad 1-2 Efter ophør øges til den oprindelige hastighed
	Tilbagevendende	Afbryd infusionen Genoptag infusionen næste dag, hvis bivirkningen er ophørt
Overfølsomheds, reaktion, f.eks. bronkospasme, angioødem		Afbryd straks infusionen og behandl efter behov (se pkt. 4.4) Genoptag behandlingen i de efterfølgende serie

Kapillærlækage-syndrom		Afbryd infusionen og administrer understøttende behandling Genoptag infusionen med en hastighed på 50 %, hvis bivirkningen er ophørt eller bedret til grad 1-2
Central neurotoksicitet		Afbryd straks infusionen, udeluk andre indvirkende faktorer, og giv relevant behandling. Der foreligger begrænsede data om genoptagelse af behandling, og der kan ikke gives nogen anbefalinger

Dinutuximab beta skal seponeres permanent, hvis følgende bivirkninger forekommer:

- grad 3 eller 4 anafylaksi
- længerevarende grad 2 perifer motorisk neuropati
- grad 3 perifer neuropati
- grad 3 okulær toksicitet
- grad 4 hyponatriæmi (<120 mEq/l) på trods af tilstrækkelig væskeindgivelse
- tilbagevendende eller grad 4 kapillærlækage-syndrom (kræver understøttelse af ventilationen)
- svær central neurotoksicitet, der inkluderer grad 3 eller 4 med væsentlig langvarig neurologisk funktionsforstyrrelse uden nogen påviselig årsag, tilbagevendende grad 1-3 neurotoksicitet og permanent neurologisk funktionsforstyrrelse
- alle grader af posterior reversibel encefalopatisyndrom og transversel myelitis

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der findes ingen data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Qarziba hos børn under 12 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Qarziba er beregnet til intravenøs infusion. Den fortyndede infusionsvæske skal administreres via et perifert eller centralt venekateter. Andre samtidigt administrerede intravenøse lægemidler skal indgives gennem en separat infusionsslange (se pkt. 6.6).

Ved kontinuerlig infusion skal injektionsvæsken administreres med en hastighed på 2 ml pr. time (48 ml pr. dag) med en infusionspumpe.

Ved daglig infusion over 8 timer skal infusionsvæsken administreres med en hastighed på ca. 13 ml pr. time.

Præmedicinering skal altid overvejes før start af hver enkelt infusion (se pkt. 4.4).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed for det aktive stof eller overfølsomhed for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Akut grad 3 eller 4 eller massiv kronisk *graft versus host*-sygdom (GvHD).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Smerter

Neuropatiske smerter forekommer normalt i begyndelsen af behandlingen, og præmedicinering med analgetika, inklusive intravenøs opioid, er nødvendig før hver infusion af dinutuximab beta. Trestofbehandling, inkluderende ikke-opioide smertestillende midler (i henhold til WHO's retningslinjer), gabapentin og opioid, anbefales til smertebehandling. Den individuelle dosis kan variere betydeligt.

Ikke-opioide analgetika

Ikke-opioide analgetika, f.eks. paracetamol eller ibuprofen, skal anvendes permanent under behandlingen.

Gabapentin

Patienten skal præmedicineres med 10 mg/kg/dag med start 3 dage før infusion af dinutuximab beta. Dosis af gabapentin øges til 2×10 mg/kg/dag oralt den næste dag og til 3×10 mg/kg/dag oralt dagen før påbegyndelse af infusion af dinutuximab beta og derefter. Den maksimale enkeltdosis af gabapentin er 300 mg. Denne doseringsplan skal opretholdes, så længe det er nødvendigt for patienten. Oral gabapentin skal nedtrappes efter afvænnning fra intravenøs infusion af morfin, og senest efter infusionsbehandlingen med dinutuximab beta er stoppet.

Opioider

Behandling med opioid er standard ved behandling med dinutuximab beta. Den første infusionsdag og den første behandlingsserie kræver normalt en højere dosis end de efterfølgende dage og serier.

- Før kontinuerlig intravenøs infusion af morfin skal en bolusinfusion på 0,02-0,05 mg morfin/kg/time påbegyndes 2 timer før infusionen af dinutuximab beta.
- Efterfølgende anbefales en infusionshastighed på 0,03 mg morfin/kg/time samtidig med infusion af dinutuximab beta.
- Ved daglig infusion af dinutuximab beta skal morfininfusionen fortsættes med nedsat hastighed (f.eks. 0,01 mg/kg/time) i 4 timer efter afslutning af dinutuximab beta-infusionen.
- Ved kontinuerlig infusion vil det, afhængigt af patientens smerteperception, eventuelt være muligt at afvænne patienten fra morfin over 5 dage ved en progressiv nedsættelse af dosis (f.eks. til 0,02 mg/kg/time, 0,01 mg/kg/time, 0,005 mg/kg/time).
- Hvis kontinuerlig morfininfusion er nødvendig i mere end 5 dage, skal behandlingen gradvist reduceres med 20 % dagligt efter den sidste dag med infusion af dinutuximab beta.

Efter afvænnning fra intravenøs morfin og i tilfælde af alvorlige neuropatiske smerter kan morfinsulfat (0,2-0,4 mg/kg hver 4.-6. timer) administreres oralt efter behov. Ved moderate neuropatiske smerter kan oralt tramadol administreres.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, inklusive cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), anafylaktiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner, kan forekomme på trods af præmedicinering. Forekomst af en alvorlig infusionsrelateret reaktion (inklusive CRS) kræver øjeblikkelig afbrydelse af dinutuximab beta-behandlingen og kan nødvendiggøre akut behandling.

Cytokinfrigivelsessyndrom viser sig ofte inden for minutter til timer efter start af den første infusion og er karakteriseret ved systemiske symptomer såsom feber, hypotension og urticaria.

Anafylaktiske reaktioner kan forekomme så tidligt som inden for få minutter efter start af den første dinutuximab beta-infusion og er typisk associeret med bronkospasme og urticaria.

Præmedicinering

Præmedicinering med antihistamin (f.eks. diphenhydramin) skal administreres ved intravenøs injektion ca. 20 minutter før start på hver infusion med dinutuximab beta. Det anbefales, at antihistamin administreres hver 4.-6. time efter behov under dinutuximab-infusionen.

Patienten skal overvåges nøje for anafylaktiske og allergiske reaktioner, specielt i den første og anden behandlingsserie.

Behandling af overfølsomhedsreaktioner

Antihistamin, adrenalin og prednisolon til intravenøs administration skal være tilgængeligt ved patientsengen under administration af dinutuximab beta til øjeblikkelig behandling af livstruende allergiske reaktioner. Det anbefales, at behandling af sådanne reaktioner inkluderer prednisolon administreret ved intravenøs bolus, og adrenalin administreret ved intravenøs bolus hver 3.-5. minut efter behov i henhold til det kliniske respons. I tilfælde af bronkial og/eller pulmonal overfølsomhedsreaktion anbefales inhalation af adrenalin, som skal gentages hver 2. time afhængigt af klinisk respons.

Kapillærlækage-syndrom (CLS)

CLS er karakteriseret ved tab af vaskulær tonus og ekstravasation af plasmaproteiner og væske til det ekstravaskulære rum. CLS udvikler sig typisk inden for nogle timer efter behandlingsstart, mens de kliniske symptomer (f.eks. hypotension, takykardi) rapporteres at indtræffe efter 2-12 timer. Nøje overvågning af cirkulation og respiration er nødvendig.

Neurologiske øjensygdomme

Øjensygdomme kan forekomme, eftersom dinutuximab beta binder til optiske nerveceller. Dosisjustering er ikke nødvendig i tilfælde af nedsat akkomodationsevne, der kan korrigeres med briller, så længe dette skønnes tåleligt. Behandlingen skal afbrydes hos patienter, der oplever grad 3 okulær toksicitet (dvs. næsten totalt synstab ift. toksicitetsskala). I tilfælde af øjenproblemer skal patienten øjeblikkeligt henvises til en øjenlæge.

Perifer neuropati

Lejlighedsvis forekomst af perifer neuropati er blevet rapporteret i forbindelse med Qarziba. Tilfælde af motorisk og sensorisk neuropati, der varer mere end 4 dage, skal evalueres og ikke-inflammatoriske årsager, såsom sygdomsprogression, infektioner, metaboliske syndromer og andre samtidige lægemidler, skal udelukkes.

Behandlingen skal seponeres permanent hos patienter, der oplever længerevarende objektiv svaghed, der kan tilskrives administration af dinutuximab beta. For patienter med moderat (grad 2) neuropati (motorisk med eller uden sensorisk neuropati) skal behandlingen afbrydes og først genoptages, når de neurologiske symptomer er forsvundet.

Central neurotoksicitet

Central neurotoksicitet er blevet rapporteret efter behandling med Qarziba. Hvis der forekommer central neurotoksicitet, skal infusionen straks afbrydes, og patienten skal behandles symptomatisk, andre indvirkende faktorer, såsom aktiv infektion, metastatisk spredning af neuroblastom til CNS, neurotoksiske samtidige lægemidler, skal udelukkes.

Behandling med dinutuximab beta skal afbrydes permanent efter forekomst af svær neurotoksicitet, der inkluderer grad 3 eller 4 central neurotoksicitet med væsentlig langvarig neurologisk funktionsforstyrrelse uden nogen påviselig årsag, tilbagevendende grad 1-3 neurotoksicitet og/eller permanent neurologisk funktionsforstyrrelse og alle grader af posterior reversibel encefalopatisyndrom og transversel myelitis.

Systemiske infektioner

Det er sandsynligt, at patienterne har svækket immunforsvar som følge af tidligere behandlinger. Eftersom de typisk har et centralt venekateter, har de risiko for at udvikle en systemisk infektion. Patienten skal være uden tegn på en systemisk infektion, og enhver identificeret infektion skal være under kontrol, før behandling startes.

Hæmatologisk toksicitet

Hæmatologisk toksicitet er blevet rapporteret med Qarziba, såsom erythrocytopeni, trombocytopeni og neutropeni. Dosisjustering er ikke nødvendig ved grad 4 hæmatologisk toksicitet, der er bedret til mindst grad 2 eller *baseline*-niveau ved start af næste behandlingsserie .

Abnorme laboratorieværdier

Regelmæssig monitorering af leverfunktion og elektrolytter anbefales.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. En risiko for indirekte reduktion af CYP-aktivitet på grund af højere TNF- α - og IL-6-niveauer kan ikke udelukkes, hvorfor interaktioner med andre samtidigt anvendte lægemidler heller ikke kan udelukkes.

Kortikosteroider

På grund af deres immunsupprimerende aktivitet frarådes samtidig behandling med kortikosteroider 2 uger før den første behandlingsserie og 1 uge efter den sidste behandlingsserie med dinutuximab beta med undtagelse af tilfælde, hvor der er tale om livstruende forhold.

Vaccinationer

Vaccinationer bør undgås under behandling med dinutuximab beta og indtil 10 uger efter den sidste behandlingsserie pga. immunstimulering via dinutuximab beta og mulig risiko for sjælden neurologisk toksicitet.

Intravenøst immunglobulin

Samtidig anvendelse af intravenøst immunglobulin anbefales ikke, da det kan interferere med dinutuximab beta-afhængig cellulær cytotoxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Indvirkningen af dinutuximab beta på fertiliteten hos mennesker er ukendt. Hvad angår dyrestudier er der ikke blevet udført specifikke fertilitetsstudier, men der blev ikke observeret nogen uønskede virkninger på reproduktionsorganerne i toksicitetsstudier med marsvin og cynomolgusaber.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse til gravide kvinder. Der er ingen tilgængelige data fra dyrestudier hvad angår teratogenicitet og embryotoksicitet. Target for dinutuximab beta (GD2) udtrykkes på neuronale væv, specielt under den embryoføtale udvikling, og kan passere placenta; derfor kan Qarziba forårsage fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder.

Qarziba må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Der foreligger ingen data for ammende kvinder. Det vides ikke, om dinutuximab beta udskilles i human mælk. Amning skal ophøre under behandling med Qarziba og i 6 måneder efter den sidste dosis.

Qarziba bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Det anbefales, at kvinder i den fertile alder anvender kontraception i 6 måneder efter, behandlingen med dinutuximab beta er ophørt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner

Dinutuximab beta påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner under behandlingen med dinutuximab beta.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af dinutuximab beta er blevet evalueret hos 791 patienter med højrisiko- og relaps/refraktær neuroblastom, der fik det som en kontinuerlig infusion (212) eller som gentagne daglige infusioner (416). Det blev kombineret med isotretinoin (13-cis retinoinsyre, 13-cis RA) hos de fleste patienter og med IL-2 hos 307 patienter.

De hyppigste bivirkninger var pyreksi (86 %) og smerter (57 %), der forekom på trods af analgetisk behandling. Andre hyppige bivirkninger var overfølsomhed (74.1 %), opkastning (55 %), diarré (52 %), kapillærlækage-syndrom (36 %), anæmi (49 %), neutropeni (46 %), trombocytopeni (42 %) og hypotension (41 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier, er angivet i henhold til systemorganklasse og hyppighed og er sammenfattet i nedenstående tabel. Disse bivirkninger er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende sværhedsgrad. Typen af bivirkninger, der er observeret efter markedsføring, svarer til de bivirkninger, der er observeret i kliniske studier.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	infektion (inklusive pneumoni, hudinfektion, herpes virus infektion, myelitis, encefalomyelitis), device-relateret infektion	sepsis	
Blod og lymfesystem	anæmi, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni	lymfopeni	dissemineret intravaskulær koagulation, eosinofili
Immunsystemsygdomme	overfølsomhed, cytokinfrigivelsessyndrom	anafylaktisk reaktion	serumsygdom
Metabolisme og ernæring	væskeretention	appetitløshed, hypoalbuminæmi, hyponatriæmi, hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hypomagnesiæmi, hypokalcæmi, dehydrering	
Psykkiske forstyrrelser		ophidselse, nervøsitet	
forstyrrelser af nervesystemet	hovedpine	perifer neuropati, epileptisk anfald, paræstesi, svimmelhed, tremor	øget intrakranielt tryk, posterioort reversibelt encefalopatisyndrom

Øjensygdomme	mydriasis, pupillotoni, øjenødem (øjenlåg, periorbitalt)	oftalmoplegi, papilødem, akkommodationsforstyrrelser, sløret syn, fotofobi	
Hjerteforstyrrelser	takykardi	hjertesvigt, venstre ventrikeldysfunktion, perikardie-effusion	
Vaskulære sygdomme	hypotension, kapillærlækage-syndrom	hypertension	hypovolæmisk shock, veno-okklusiv sygdom
Luftveje, thorax og mediastinum	hypoxi, hoste	bronkospasme, dyspnø, respirationsinsufficiens, lungeinfiltration, lungeødem, pleura-effusion, takypnø, larynxspasme	
Mave-tarm-kanalen	opkastning, diarré, obstipation, stomatitis	kvalme, læbeødem, ascites, abdominal distension, ileus, tørre læber	enterokolit
Hepatobiliære forstyrrelser			hepatocellulær skade
Sygdomme i hud og de subkutane væv	kløe, hududslæt, urticaria	dermatit (inklusive exfoliativ dermatit), erytem, tør hud, hyperhidrose, petekkier, lysfølsomhedsreaktion	
Muskler, knogler og bindevæv		muskelspasmer	
Nyre- og urinvejssygdomme		oliguri, urinretention, hyperfosfaturi, hæmaturi, proteinuri	nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	feber, kuldegysninger, smerter*, perifert ødem, ansigtsødem	reaktion på injektionsstedet	
Undersøgelser	vægtstigning, forhøjede aminotransferaser, forhøjet gamma glutamyltransferase, forhøjet blod-bilirubin	vægttab, nedsat glomerulær filtrationshastighed, hypertriglyceridæmi, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, forlænget protrombintid, forlænget trombintid	

*inkluderer abdominalsmerter, ekstremitetssmerter, orofaryngeale smerter og rygsmerter, der er rapporteret hos > 10 % af patienterne. Endvidere var andre almindelige rapporterede smertetyper artralgi, smerter på injektionsstedet, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter, brystsmerter og nakkesmerter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

De hyppigste overfølsomhedsreaktioner inkluderede hypotension (42.2 %), urticaria (7 %) og bronkospasme (1 %). Cytokinfrigivelsessyndrom blev rapporteret hos 28 % af patienterne. Alvorlige anafylaktiske reaktioner forekom hos 3,5 % af patienterne.

Smerter

Smerter opstår typisk i løbet af den første infusion af dinutuximab beta og aftager over behandlingsserierne. I de fleste tilfælde rapporterede patienterne om abdominalsmerter, ekstremitetssmerter, rygsmerter, brystsmerter og artralgi.

Kapillærlækage-syndrom (CLS)

Samlet set var 10 % af CLS-tilfældene alvorlige (grad 3-4) og blev mindre hyppige i løbet af behandlingsserierne.

Øjenproblemer

Disse inkluderede nedsat akkomodationsevne, der kan korrigeres med briller, samt mydriasis (2 %), periorbitalt ødem og øjenlågsødem (3 %), sløret syn (3 %) eller fotofobi (3 %), som normalt var reversible efter behandlingsophør. Alvorlige øjenforstyrrelser blev også rapporteret inklusive oftalmoplegi (2 %) og optikusatrofi.

Perifer neuropati

Både motorisk og sensorisk neuropati er blevet rapporteret, samlet set hos 9 % af patienterne. De fleste tilfælde var grad 1-2 og fortog sig.

Central neurotoksicitet

Der er modtaget rapporter om central neurotoksicitet og svær neurotoksicitet, herunder posterior reversibel encefalopatisyndrom (0,7 %) og krampeanfald (1,7 %).

Sikkerhedsprofil med og uden IL-2

Kombination af Qarziba og IL-2 øger risikoen for bivirkninger sammenlignet med Qarziba uden IL-2, specielt med hensyn til pyreksi (94 % mod 80 %), CLS (45 % mod 20 %), smerter relateret til dinutuximab beta (70 % mod 62 %), hypotension (44 % mod 27 %), og perifer neuropati (9 % mod 5 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering af dinutuximab beta.

I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for symptomer på bivirkninger og have understøttende behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FX06

Virkningsmekanisme

Dinutuximab beta er et humaniseret monoklonalt IgG1-antistof, der er specielt rettet mod kulhydratdelen af disialogangliosid 2 (GD2), som er overudtrykt på neuroblastom-celler.

Farmakodynamiske virkninger

Det er vist, at dinutuximab beta *in vitro* binder til neuroblastom-cellelinjer, der vides at eksprimere GD2, og inducerer både komplementafhængig cytotoxicitet (CDC) og antistofafhængig celledødelighed (ADCC). Ved tilstedeværelse af humane effektorceller, inklusive nukleære celler fra perifert blod og granulocytter fra raske humane donorer, blev dinutuximab beta fundet at fremkalde lyses i cellelinjer med humant neuroblastom og melanom på en dosisafhængig måde. I tillæg hertil er det vist i *in vivo*-studier, at dinutuximab beta kan undertrykke levermetastaser i en model med syngene levermetastaser fra mus.

Neurotoksicitet associeret med dinutuximab beta skyldes sandsynligvis induktion af mekanisk allodyni, der kan fremkaldes af en reaktion mellem dinutuximab beta og GD2-antigenet på overfladen af perifere nervefibre og myelin.

Klinisk virkning

Effektiviteten af dinutuximab beta er blevet evalueret i et randomiseret kontrolleret forsøg, der sammenlignede administration af dinutuximab beta med eller uden IL-2 i førstelinjebehandlingen af patienter med højrisiko-neuroblastom, og i to enkeltarms-studier med relaps/refraktært neuroblastom.

Patienter med relaps og refraktære patienter

I et *compassionate use* program (på udleveringstilladelse) (studie 1) fik 54 patienter dinutuximab beta 10 mg/m²/dag som kontinuerlig intravenøs infusion over 10 dage i en 5-ugers-behandlingsserie, samtidig med subkutan IL-2 (6x10⁶ IE/m²/dag på dag 1-5 og 8-12 i hver serie) og efterfulgt af isotretinoin (13-cis-RA) (160 mg/m²/dag i 14 dage i hver serie). Det samme behandlingsregime blev anvendt i et fase II-studie (studie 2), der inkluderede 44 patienter.

Af disse 98 patienter havde 40 primær refraktær neuroblastom, 49 havde recidiv af neuroblastom, og 9 patienter blev optaget efter førstelinje-behandlingen. Der var 61 drenge og 37 piger i en alder fra 1 til 26 år (medianalder 5 år). De fleste af disse havde en startdiagnose med INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) trin 4 sygdom uden MYCN-amplifikation (16 % af patienterne havde MYCN-amplifikation, og denne information manglede for 14 %). De fleste patienter med relaps blev inkluderet efter deres første relaps, og mediantiden fra diagnosticering til første relaps var ca. 14 måneder. Behandling før immunterapi inkluderede intensiv kemoterapi efterfulgt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), stråleterapi og kirurgi. Ved *baseline* havde 72 patienter målbare sygdomstegn, og 26 havde ikke-detekterbar sygdom.

Overlevelsesraten (hændelsesfri overlevelse, samlet overlevelse) for hver sygdomstype vises i tabel 1. Den samlede responsrate (fuldstændigt respons plus delvist respons) hos patienter med evidens for sygdom ved *baseline* var 36 % (95 % konfidensinterval [25; 48]) og var mere favorabel hos patienter med refraktær sygdom (41 % [23; 57]) end hos patienter med relaps (29 % [15; 46]).

Tabel 1: Rater for hændelsesfri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS) hos patienter med relaps og refraktær sygdom

		Studie 1 (n=29)	Studie 2 (n=19)	Studie 1 (n=15)	Studie 2 (n=25)
		Patienter med relaps		Refraktære patienter	
EFS	1 år	45 %	42 %	58 %	60 %
	2 år	31 %	37 %	29 %	56 %
OS	1 år	90 %	74 %	93 %	100 %
	2 år	69 %	42 %	70 %	78 %

Førstelinge-patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation

I studie 3 blev patienter med højrisiko-neuroblastom inkluderet, efter at de havde fået induktionskemoterapi og opnået mindst et delvist respons og derefter gennemgået myeloablative terapi og stamcelletransplantation. Patienter med progressiv sygdom blev ekskluderet. Dinutuximab beta blev administreret i en dosis på 20 mg/m²/dag ved intravenøs infusion over 8 timer og givet 5 på hinanden følgende dage i en 5-ugers-behandlingsserie. Det blev givet sammen med isotretinoin (13-cis-RA) og med eller uden tillæg af subkutan IL-2 i de samme doser som i de foregående studier.

I alt 370 patienter blev randomiseret og fik behandling. Disse omfattede 64 % mandlige og 36 % kvindelige patienter med en medianalder på 3 år (0,6 til 20); 89 % havde neuroblastom INSS-trin 4, og MYCN-amplifikation blev rapporteret hos 44 %. Det primære effektendepunkt var 3-års-EFS, og det sekundære endepunkt var OS. EFS- og OS-rater vises i tabellerne 2 og 3 i henhold til sygdomsevidens ved *baseline*.

For patienter uden tegn på sygdom ved *baseline* forbedrede tillæg af IL-2 ikke EFS og OS.

Tabel 2: Rater for hændelsesfri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS) [95 % konfidensinterval] hos patienter uden tegn på sygdom ved *baseline* (fuldstændigt respons på startbehandling)

Virkning	uden IL-2 N=104			med IL-2 N=107		
	1 år	2 år	3 år	1 år	2 år	3 år
EFS	77 % [67; 84]	67 % [57; 75]	62 % [51; 71]	73 % [63; 80]	70 % [60; 77]	66 % [56; 75]
OS	89 % [81; 94]	78 % [68; 85]	71 % [60; 80]	89 % [81; 93]	78 % [68; 85]	72 % [61; 80]

Tabel 3: Rater for hændelsesfri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS) [95 % konfidensinterval] hos patienter med tegn på sygdom ved *baseline* (ikke fuldstændigt respons på startbehandling)

Virkning	uden IL-2 N=73			med IL-2 N=76		
	1 år	2 år	3 år	1 år	2 år	3 år
EFS	67 % [55; 76]	58 % [45; 69]	46 % [33; 58]	72 % [60; 81]	62 % [49; 72]	54 % [41; 65]
OS	83 % [72; 90]	73 % [61; 82]	54 % [40; 66]	86 % [75; 92]	71 % [58; 80]	63 % [50; 74]

Immunogenicitet

I 3 kliniske studier var forekomsten af ADA 57,1 % (112/196) hos personer, som blev klassificeret som ADA-positive på baggrund af at have mindst ét målbart ADA-respons i løbet af behandlingen. Der blev observeret neutraliserende antistofaktivitet hos 63,5 % (54/85) af de ADA-positive personer i 2 studier. Der var en samlet tendens til en lavere koncentration af dinutuximab beta ved stigende ADA-titer (lav, medium og høj). Hos 16,8 % af personerne (33/196) med en høj ADA-titer påvirkede reduktionen af dinutuximab beta-koncentrationen de farmakodynamiske responser. Baseret på forhåndenværende data er det ikke muligt at bestemme en kvantitativ forbindelse mellem ADA-titer og påvirkningen af virkningen.

Der blev ikke observeret nogen klar forbindelse mellem ADA-respons og relevante udvalgte sikkerhedshændelser.

Fra et virknings- og sikkerhedsperspektiv er der ikke nogen begrundelse for at justere eller stoppe behandlingen på basis af målte ADA-responser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Qarziba i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved neuroblastom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det af etiske grunde ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dinutuximab beta er blevet undersøgt ved brug af kortvarige infusioner (*short-term infusions*, STI - fem dage med otte timers infusioner på 20 mg/m²/dag) og langvarige infusioner (LTI - ti dage med en kontinuerlig infusion på 100 mg/m²).

Absorption

Dinutuximab beta administreres som en intravenøs infusion. Den maksimale koncentration (gennemsnit (+/- SD)) ved slutningen af den langvarige infusion var 11,2 (+/- 3,3) mg/l. Der er ikke undersøgt andre administrationsveje.

Fordeling

Populationens gennemsnitlige (+SD) estimat for det centrale fordelingsvolumen var 2,04 (± 1,05) l og var for det perifere fordelingsvolumen 2,65 (± 1,01) l.

Biotransformation

Dinutuximab betas metabolisme er ikke blevet undersøgt. Da det er et protein, forventes det, at dinutuximab beta metaboliseres til små peptider og individuelle aminosyrer af allestedsnærværende proteolytiske enzymer.

Elimination

Clearance efter LTI var 0,72 (± 0,24) l/d/m². Akkumulationsratio for C_{max} var 1,13 (± 0,54) efter 5 LTI-serier (gennemsnit (+ SD)). Den tilsyneladende terminale eliminations-t_{1/2} var 8,7 (± 2,6) dage (gennemsnit (+ SD)). Clearance af dinutuximab beta steg ved tilstedeværelsen af høje anti-drug-antistoftitre uanset neutraliserende aktivitet. (Se immunogenicitet i pkt. 5.1).

Linearitet/non-linearitet

Variationer i dosis af den første infusion i studie 2 afdækkede en dosisproportional stigning i eksponering (AUC_∞) op til den anbefalede dosis på 100 mg/m² pr. serie i 10 dage.

Specifikke populationer

Patienternes alder varierede fra 1 til 27 år (median 6 år). Legemsvægten varierede fra 9 til 75 kg (median 18,5 kg), og legemsoverfladearealet varierede fra 0,44 til 1,94 m² (median 0,75 m²). En populationsfarmakokinetisk model med to kompartmenter med førsteordens-elimination fra den centrale kompartment blev udviklet ved at bruge data fra 224 patienter i fire studier (STI 30 patienter, LTI 194 patienter). Parametre for volumen og clearance steg med stigende legemsstørrelse i intervallerne. Legemsvægt og ADA-titre var kovariater for clearance, mens legemsvægt, alder og samtidig administration af IL-2 var kovariater for fordelingsvoluminet.

Alder

De populationsfarmakokinetiske analyser viste en sammenlignelig eksponering for dinutuximab beta hos patienter i alle aldre undersøgt ved dosering med 100 mg/m².

Køn

Den populationsfarmakokinetiske analyse med 89 kvindelige (40 %) og 135 mandlige (60 %) patienter viste ingen klinisk betydningsfuld virkning af kønnet på farmakokinetikken for dinutuximab beta.

Race

Da den farmakokinetiske analysepopulation hovedsageligt var hvide (92,9 %), blev racen ikke formelt undersøgt som en mulig farmakokinetisk kovariat.

Vægt

Dosering på basis af legemsoverfladearealet giver en konsistent eksponering blandt populationerne.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført nogen formelle studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nyrefunktionen var ikke en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiske analyser, der omfattede patienter med normal nyrefunktion og let nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført nogen formelle studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Personer med ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ havde sammenlignelig farmakokinetik med personer med ALAT $\leq 3 \times \text{ULN}$.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Dinutuximab beta er blevet administreret til unge marsvin af begge køn samt unge cynomolgusaber af begge køn i et regime med gentagne doser, der oversteg den anbefalede kliniske dosis. Relevante fund omfattede ændringer i thymusvægt (nedsættelse) og knoglemarv (atrofi, der påvirker myeloide og erytroide precursor-cellelinjer). Ændringerne i knoglemarven var små til alvorlige og forsvandt, da dosering ophørte. Der blev ikke observeret virkninger på kardiovaskulære funktioner (EKG, blodtryk) hos aber.

Andet

Der er ikke blevet udført ikke-kliniske studier til evaluering af dinutuximab betas potentiale til at forårsage karcinogenicitet, genotoksicitet eller udviklings- og reproduktionstoksicitet. I toksicitetsstudier med gentagne doser hos marsvin og cynomolgusaber blev der ikke observeret uønskede virkninger af dinutuximab beta på reproduktionsorganer ved eksponeringsniveauer over de kliniske niveauer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Saccharose
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år

Fortyndet koncentrat (infusionsvæske)

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet i op til 48 timer ved 25 °C (50 ml sprøjte) og i op til 7 dage ved 37 °C (250 ml infusionspose) efter kumulativ opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C) i 72 timer (se pkt. 6.6).

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og forhold før brug brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer fra 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet: Se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart type I-hætteglas (6 ml) med halobutyl-gummiprop og aluminiums flip-off hætte, indeholdende et ekstraherbart volumen på mindst 4,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Infusionsvæsken skal fremstilles under aseptiske forhold. Infusionsvæsken må ikke udsættes for direkte sollys eller varme.

Den patientspecifikke daglige dosis af Qarziba beregnes på grundlag af legemsoverfladearealet (se pkt. 4.2).

Qarziba skal fortyndes aseptisk til den patientspecifikke koncentration/dosis med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske indeholdende 1 % humant albumin (f.eks. 5 ml humant albumin 20 % til 100 ml natriumchloridinfusionsvæske).

Ved kontinuerlig infusion kan infusionsvæsken fremstilles hver dag eller i en mængde, der er tilstrækkelig til op til 5 dages kontinuerlig infusion. Den daglige dosis er 10 mg/m². Det daglige infusionsvolumen (i en behandlingsserie på 10 på hinanden følgende dage) er 48 ml eller 240 ml til dosering i 5 dage. Det anbefales at fremstille 50 ml infusionsvæske i en 50 ml sprøjte eller 250 ml i en infusionspose, der er egnet til den anvendte infusionspumpe, dvs. med en overfyldning på 2 ml (sprøjte) eller 10 ml (infusionspose) for at modregne dødvolumenet i infusionssystemet.

Ved gentagne daglige 8-timers infusioner er den daglige dosis 20 mg/m², og den beregnede dosis skal fortyndes med 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske indeholdende 1 % humant albumin.

Infusionsvæsken skal administreres via et perifert eller centralt venekateter. Andre samtidigt administrerede intravenøse lægemidler skal indgives gennem en separat infusionsslange. Inden administration skal beholderen inspiceres visuelt for partikler. Det anbefales, at et in-line 0,22 mikrometer filter anvendes under infusionen.

Ved kontinuerlig infusion kan infusionsapparatet egnet til infusion ved en hastighed på 2 ml pr. time benyttes, f.eks. infusionspumpe/infusionsapparat til sprøjte og elektronisk ambulant infusionspumpe. Bemærk at elastomer-pumper ikke er egnede til brug sammen med in-line-filtre.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1191/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. maj 2017
Dato for seneste fornyelse: 06 januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at indsamle oplysninger om smerter og håndtering heraf, effekt på det perifere og centrale nervesystem, herunder synsnedsættelse, og den langsigtede sikkerhed og virkning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et studie baseret på data fra et register over patienter med højrisiko-neuroblastom.	Rapporter skal indsendes årligt

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
dinutuximab beta

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 ml koncentrat indeholder 4,5 mg dinutuximab beta.
Et 4,5 ml hætteglas indeholder 20 mg dinutuximab beta.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, saccharose, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
20 mg/4,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1191/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Qarziba

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
PAKNINGSENHEDER**

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
dinutuximab beta
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 mg/4,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Qarziba 4,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning dinutuximab beta

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Qarziba
3. Sådan får du Qarziba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Qarziba indeholder dinutuximab beta, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes monoclonale antistoffer. Det er proteiner, der specifikt er i stand til at genkende og binde sig til andre unikke proteiner i kroppen. Dinutuximab beta binder til et molekyle, der kaldes disialogangliosid 2 (GD2), der findes på kræftceller, og dette aktiverer kroppens immunsystem til at angribe kræftceller.

Qarziba **anvendes til at behandle neuroblastom**, der har en høj risiko for at vende tilbage, efter en række behandlinger, der omfatter en stamcelletransplantation til genopbygning af immunsystemet. Det anvendes også til at behandle neuroblastom, der er vendt tilbage (relaps), eller som ikke kunne behandles fuldstændigt med de foregående behandlinger.

Før behandling af relaps af neuroblastom vil din læge stabilisere alle andre aktive progressive sygdomme med andre egnede midler.

Din læge vil endvidere beslutte, om du samtidig skal have et andet lægemiddel, interleukin-2, til at behandle din cancer.

Neuroblastom er en type cancer, der vokser fra abnorme nerveceller i kroppen, og specielt i kirtler over nyrerne. Det er en af de mest almindelige kræftsygdomme hos børn.

Stoffet kan anvendes til patienter fra 12 måneder og opefter.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Qarziba

Få ikke Qarziba, hvis du

- er **allergisk** over for dinutuximab beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Qarziba (angivet i punkt 6)
- har akut *graft versus host*-sygdom af grad 3 eller 4 eller massiv langvarig *graft versus host*-sygdom
Graft versus host-sygdom er en reaktion, hvor **cellerne i det transplanterede væv angriber kroppens celler.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får Qarziba, vil du få taget blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever, dine lunger og nyrer samt din knoglemarv fungerer.

Du vil måske bemærke følgende, når du får Qarziba og under behandlingen:

- **Smerter**
Smerter er en af de hyppigste bivirkninger ved Qarziba. De starter normalt ved begyndelsen af infusionen. Derfor vil din læge give dig passende smertebehandling fra 3 dage før og under behandlingen med Qarziba.
- **Allergiske reaktioner og andre reaktioner på infusionen**
Fortæl din læge eller sundhedspersonalet, hvis du får en eller anden form for reaktion under eller efter infusionen, som f.eks.:
 - feber, kulderystelser og/eller lavt blodtryk (bliver svimmel)
 - besvær med at trække vejret
 - hududslæt, nældefeber.Du vil få passende behandling for at forebygge disse reaktioner og blive nøje overvåget for sådanne symptomer under infusionen af Qarziba.
- **Sivning fra små blodkar (kapillær-lækage-syndrom)**
Sivning af blodceller fra små blodkar kan forårsage hurtig opsvulmning i arme, ben og andre steder i kroppen. Hurtigt fald i blodtrykket, svimmelhed og åndedrætsbesvær er yderligere tegn.
- **Øjenproblemer**
Du vil muligvis mærke ændringer i dit syn.
- **Nerveproblemer**
Du kan bemærke følelsesløshed, prikkende eller brændende fornemmelse i hænder, fødder, arme eller ben, og nedsat følsomhed eller svaghed i forbindelse med bevægelse.
- **Rygmarvs- og hjerneproblemer (centralnervesystemet, CNS)**
Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har nogen form for CNS-symptomer, såsom: væsentlig langvarig neurologisk funktionsforstyrrelse uden en klar årsag, såsom muskelsvaghed eller tab af muskelstyrke i benene (eller armene), eller mobilitetsproblemer eller føleforstyrrelser og følelsesløshed. Vedvarende eller pludseligt opstået hovedpine eller fremadskridende tab af hukommelse og kognitiv funktionsevne, små personlighedsændringer, manglende koncentrationsevne, sløvhed og fremadskridende bevidsthedstab.

Kontakt lægen med det samme, hvis du bemærker en eller flere af disse bivirkninger.

Lægen kan beslutte at stoppe din behandling, hvis du har nogen af ovennævnte problemer. I nogle tilfælde kan det være muligt at starte din behandling igen efter en afbrydelse eller ved en langsommere hastighed, men undertiden kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen helt.

Din læge vil tage blodprøver og muligvis teste dine øjne, mens du tager dette lægemiddel.

Børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 12 måneder, da der er for få erfaringer hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Qarziba

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Undgå at anvende **lægemidler, der svækker immunsystemet**, fra 2 uger før den første dosis af Qarziba og indtil 1 uge efter, den sidste behandlingsserie er afsluttet, medmindre din læge har ordineret det. Eksempler på lægemidler, der svækker immunsystemet, er kortikosteroider, der anvendes til at behandle inflammation (betændelseslignende reaktioner) og forebygge afstødning af et transplantat.

Undgå **at blive vaccineret** under behandlingen med Qarziba og i 10 uger efter, behandlinger er afsluttet.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Tal med din læge, før du skal have Qarziba, hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder. Det anbefales at anvende kontraception 6 måneder efter, at behandlingen med Qarziba er afsluttet. Du må kun få Qarziba, hvis din læge vurderer, at dine fordele ved behandlingen opvejer risiciene for fosteret.

Sig det til lægen, hvis du ammer. Undgå at amme under behandling med Qarziba og i 6 måneder efter den sidste dosis. Det vides ikke, om lægemidlet kan udskilles i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Qarziba har adskillige bivirkninger, der kan påvirke dine evner til at køre bil og betjene maskiner. Du må ikke udføre disse aktiviteter, hvis du føler, at din evne til at koncentrere dig og din reaktionsevne er påvirket.

3. Sådan får du Qarziba

En læge med erfaring i brug af lægemidler til behandling af kræft vil overvåge din behandling. Du vil få lægemidlet af en læge eller sygeplejerske, mens du befinder dig på hospitalet. Det vil blive sprøjtet direkte ind i din blodåre (intravenøs infusion), normalt ved anvendelse af specielle slanger (katetre) og en pumpe. Du vil løbende blive kontrolleret for infusionsrelaterede bivirkninger under og efter infusionen.

Du vil få Qarziba i 5 behandlingsserier på hver 35 dage, og infusionen vil blive givet i 5 eller 10 dage i begyndelsen af hver behandlingsserie. Den anbefalede dosis er **100 mg** dinutuximab beta **pr. kvadratmeter legemsoverfladeareal i hver behandlingsserie**. Lægen vil beregne dit legemsoverfladeareal ud fra din højde og vægt.

Hvis din læge finder, at samtidig behandling med interleukin-2 er gavnlig, vil det blive givet som subkutan injektion 2 gange i hver serie, hver gang i 5 på hinanden følgende dage (før og under behandlingen med Qarziba).

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal omgående med din læge eller sygeplejerske, hvis du bemærker noget af følgende:

Meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- hurtig opsvulmning af arme, ben og andre kropsdele, hurtigt blodtryksfald, svimmelhed og åndedrætsbesvær (kapillærlækage-syndrom)
- smerter i mave, hals, bryst, ansigt, hænder, fødder, ben, arme, ryg, nakke, led eller muskler
- allergiske reaktioner og cytokinfrigivelsessyndrom med symptomer såsom opsvulmning af ansigt eller hals, åndedrætsbesvær, svimmelhed, nældefeber, hurtige hjerteslag (puls) eller hjertebanken, lavt blodtryk, udslæt, feber eller kvalme.

Andre bivirkninger og deres hyppighed er:

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- feber, kuldegysninger
- opkastning, diarré, forstoppelse
- betændelse i mundhulen og på læber (stomatitis)
- hoste
- kløe, hududslæt
- lavt blodtryk (svimmelhed), hurtigere hjerteslag (puls)
- iltmangel
- hævelse (i ansigt, læber, rundt om øjnene, i benene)
- vægtstigning
- infektion, specielt infektion ved kateteret, der bruges i forbindelse med indgivelse af lægemidlet
- hovedpine
- større pupiller eller unormale pupilreaktioner
- unormale blod- eller urinprøver (blodceller og andre bestanddele i blodet, leverfunktion, nyrefunktion)

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- livstruende infektion (blodforgiftning - sepsis)
- epileptiske anfald
- ophidselse, nervøsitet
- nerveforstyrrelser i arme og/eller ben (med unormale fornemmelser eller svaghed), svimmelhed, rysten, muskelkramper
- lammelse af øjenmuskler, sløret syn, lysfølsomhed, opsvulmning af nethinden
- højt blodtryk
- hjertesvigt, væske rundt om hjertet
- svigt af åndedrættet, væske i lungerne
- pludselig blokering af luftvejene (bronkospasme, larynxspasme), hurtig vejrtrækning
- nedsat appetit, kvalme, udspiling af maven, ophobning af væske i bughulen
- reaktioner på injektionsstedet, hudproblemer såsom rødme, tør hud, eksem, overdreven svedproduktion, unormal reaktion på lys
- manglende evne til at lade vandet eller lader en mindre mængde urin
- vægttab, væsketab (dehydrering)

Ikke almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- Shock pga. nedsat væskemængde i kroppen
- dannelse af blodpropper i de små blodkar (dissemineret intravaskulær koagulation)
- en type allergi (serumsygdom) med feber, udslæt, betændelse i led
- en forstyrrelse i hjernen karakteriseret ved hovedpine, forvirring, kramper og synstab (posteriort reversibelt encefalopati-syndrom)
- betændelse i tarmen, leverskade

- nyresvigt
- en tilstand, hvor nogle af de små blodårer i leveren er stoppede (veno-okklusiv sygdom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

Efter åbning bør Qarziba anvendes med det samme.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Qarziba indeholder:

- Aktivt stof: dinutuximab beta.
1 ml koncentrat indeholder 4,5 mg dinutuximab beta. Et hætteglas indeholder 20 mg dinutuximab beta i 4,5 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, saccharose, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker, saltsyre (til pH-regulering).

Udseende og pakningsstørrelser

Qarziba er en farveløs til let gullig væske, der leveres i et klart hætteglas med gummiprop og aluminiumsforsøgling.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

- **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

- **Fremstiller**

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Qarziba er begrænset til brug på hospitaler og må kun administreres under supervision af en læge med erfaring inden for onkologisk behandling. Det skal administreres af sundhedspersonale med erfaring i håndtering af alvorlige allergiske reaktioner, heriblandt anafylaksi, i omgivelser, hvor fuldt genoplivningsudstyr er umiddelbart tilgængeligt.

Dosering

Behandling med Qarziba består af 5 på hinanden følgende behandlingsserier, hvor hver serie varer 35 dage. Den individuelle dosis bestemmes ud fra legemsoverfladeareal og skal samlet være på 100 mg/m² pr. serie.

Der findes to doseringsmetoder:

- Kontinuerlig infusion over de første 10 dage i hver behandlingsserie (samlet 240 timer) med en daglig dosis på 10 mg/m²
- eller fem daglige infusioner med 20 mg/m² administreret over 8 timer, på de første 5 dage af hver behandlingsserie.

Hvis IL-2 kombineres med dinutuximab beta, skal IL-2 administreres som subkutan injektion 5 på hinanden følgende dage to gange i hver behandlingsserie. Den første 5-dages-periode skal starte 7 dage før den første dinutuximab beta-infusion. Den anden 5-dages-periode med IL-2 skal starte samtidig med dinutuximab beta-infusionen (dag 1 til 5 i hver serie). IL-2 administreres som 6×10⁶ IE/m²/dag, resulterende i en samlet dosis på 60×10⁶ IE/m²/serie.

Fremstilling af infusionsvæske

Infusionsvæsken skal fremstilles under aseptiske forhold. Infusionsvæsken må ikke udsættes for direkte sollys eller varme.

Den patientspecifikke daglige dosis af Qarziba beregnes på grundlag af legemsoverfladearealet (se pkt. 4.2).

Qarziba skal fortyndes aseptisk til den patientspecifikke koncentration/dosis med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske indeholdende 1 % humant albumin (f.eks. 5 ml humant albumin 20 % til 100 ml natriumchloridinfusionsvæske).

- Ved kontinuerlig infusion kan infusionsvæsken fremstilles hver dag eller i en mængde, der er tilstrækkelig til op til 5 dages kontinuerlig infusion. Den daglige dosis er 10 mg/m². Den daglige infusionsvolumen (i en behandlingsserie på 10 på hinanden følgende dage) er 48 ml eller 240 ml til dosering i 5 dage. Det anbefales at fremstille 50 ml infusionsvæske i en 50 ml sprøjte eller 250 ml i en infusionspose, der er egnet til den anvendte infusionspumpe, dvs. med en overfyldning på 2 ml (sprøjte) eller 10 ml (infusionspose) for at modregne dødvolumenet i infusionssystemet.
- Ved gentagne daglige 8-timers infusioner er den daglige dosis 20 mg/m², og den beregnede dosis skal fortyndes med 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske indeholdende 1 % humant albumin.

Administration af infusionen

Infusionsvæsken skal administreres via et perifert eller centralt venekateter. Andre samtidigt administrerede intravenøse lægemidler skal indgives gennem en separat infusionsslange. Inden administration skal beholderen inspiceres visuelt for partikler. Det anbefales, at et in-line 0,22 mikrometer filter anvendes under infusionen.

Ved kontinuerlig infusion kan infusionsapparat egnet til infusion ved en hastighed på 2 ml pr. time benyttes, f.eks. infusionspumpe/infusionsapparat til sprøjte og elektronisk ambulant infusionspumpe. Bemærk at elastomer-pumper ikke er egnede til brug sammen med in-line-filtre.

Opbevaring af fortyndet koncentrat (infusionsvæske)

Der er vist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet i op til 48 timer ved 25 °C (50 ml sprøjte) og i op til 7 dage ved 37 °C (250 ml infusionspose) efter kumulativ opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C) i 72 timer (se pkt. 6.6).

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og forhold før brug brugerens ansvar og må normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer fra 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.