

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qarziba 4,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат съдържа 4,5 mg динутуксимаб бета (dinutuximab beta).
Всеки флакон съдържа 20 mg динутуксимаб бета в 4,5 ml.

Динутуксимаб бета е мише-човешко химерно моноклонално антитяло IgG1, произведено в клетъчна линия на бозайник (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Безцветна до бледожълта течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Qarziba е показан за лечение на високорисков невробластом при пациенти на възраст от 12 месеца и повече, които преди това са получили индукционна химиотерапия и са постигнали поне частичен отговор, последвана от миелоаблативна терапия и трансплантация на стволови клетки, както и пациенти с анамнеза за рецидивирал или рефрактерен невробластом, със или без остатъчно заболяване. Преди лечението на рецидивирал невробластом, всяко активно прогресиращо заболяване трябва да се стабилизира чрез други подходящи мерки.

При пациенти с анамнеза за рецидивиращо/рефрактерно заболяване и при пациенти, които не са постигнали пълен отговор след лечение от първа линия, Qarziba трябва да се комбинира с интерлевкин-2 (IL-2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на Qarziba е ограничено единствено до болнична употреба и трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в използването на онкологични терапии. Той трябва да се прилага от медицински специалист, подготвен да овладява тежки алергични реакции, включително анафилаксия, в съответни условия с възможност за незабавна реанимация.

Дозировка

Лечението с Qarziba се състои от 5 последователни курса, всеки от тях с продължителност 35 дни. Индивидуалната доза се определя на базата на телесната повърхност и трябва да бъде общо 100 mg/m² за курс.

Възможни са два начина на приложение:

- непрекъснатата инфузия през първите 10 дни от всеки курс (общо 240 часа) при дневна доза от 10 mg/m^2
- или пет ежедневни инфузии на 20 mg/m^2 , прилагани за 8 часа през първите 5 дни от всеки курс.

Когато IL-2 се комбинира с Qarziba, той трябва да се прилага като подкожна инжекция $6 \times 10^6 \text{ IU/m}^2/\text{ден}$, в продължение на 2 периода от 5 последователни дни, даващи обща доза $60 \times 10^6 \text{ IU/m}^2$ за курс. Първият 5-дневен курс трябва да започне 7 дни преди първата инфузия на динутуксимаб бета, а вторият 5-дневен курс трябва да започне заедно с инфузията на динутуксимаб бета (дни 1 до 5 на всеки курс с динутуксимаб бета).

Преди започване на всеки курс на лечение, трябва да се оценят следните клинични параметри, а лечението трябва да се отложи, докато се достигнат тези стойности:

- пулсова оксиметрия $> 94\%$ при въздуха в помещението
- адекватна функция на костния мозък: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 500/\mu\text{l}$, брой на тромбоцитите $\geq 20\,000/\mu\text{l}$, хемоглобин $> 8,0 \text{ g/dl}$
- адекватна чернодробна функция: аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) < 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН)
- адекватна бъбречна функция: креатининов клирънс или скорост на гломерулна филтрация (GRF) $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Промяна на дозата на динутуксимаб бета

Въз основа на оценката от страна на лекаря на тежестта на нежеланите лекарствени реакции на динутуксимаб бета, при пациентите дозата може да се намали с 50% или инфузията временно да се прекъсне. Вследствие на това или се удължава периодът на инфузия, или, ако се понася от пациента, скоростта на инфузията може да се увеличи до 3 ml/h (непрекъснатата инфузия), за да се приложи общата доза.

Препоръчителни промени на дозата на динутуксимаб бета

Нежелана реакция	Тежест	Промяна на лечението
Всички	степен 1 — 2	Намалете скоростта на инфузията с 50%. След отшумяване, възобновете инфузията с нормалната скорост.
Реакция на свръхчувствителност	например хипотония	Прекъснете инфузията и приложете поддържащи мерки. След отшумяване, възобновете инфузията с нормалната скорост.
Разширени зеници с мудар светлинен рефлекс +/- фотофобия		Прекъснете инфузията. След отшумяване, възобновете инфузията с 50% от скоростта.
Всички	степен ≥ 3	Прекъснете инфузията и приложете поддържащи мерки. Възобновете инфузията с 50% от скоростта, ако НЛР отшуми или се подобри до степен 1—2. След отшумяване, увеличете до нормалната скорост.
	Повтарящи се	Прекратете инфузията. Възобновете на следващия ден, ако НЛР е отшумяла.

Реакция на свръхчувствителност	например бронхоспазъм, ангиоедем	Прекъснете инфузията незабавно и лекувайте по подходящ начин (вижте точка 4.4). Възобновете лечението за следващите курсове.
Синдром на нарушена капилярна пропускливост		Прекъснете инфузията и приложете поддържащи мерки. Възобновете с 50 % от скоростта, ако НЛР отшуми или се подобри до степен 1—2.
Централна невротоксичност		Прекъснете инфузията незабавно, изключете наличието на други оказващи влияние фактори и лекувайте по подходящ начин. Има ограничени данни за подновяване на лечението и не могат да бъдат дадени препоръки.

Лечението с динутуксимаб бета трябва окончателно да се преустанови, ако се появи следната токсичност:

- анафилаксия степен 3 или 4
- продължителна периферна двигателна невропатия степен 2
- периферна невропатия степен 3
- токсичност по отношение на очите, засягаща зрението степен 3
- хипонатиремия степен 4 (<120 mEq/l), въпреки подходящото приложение на течности
- рецидивиращ синдром на нарушена капилярна пропускливост или степен 4 — (налага вентилаторна поддръжка)
- тежка централна невротоксичност, която включва степен 3 или 4 със значителен продължителен неврологичен дефицит без откриваема причина, рецидивираща невротоксичност степен 1-3 и и постоянен неврологичен дефицит
- синдром на задна обратима енцефалопатия от всички степени и трансверзален миелит

Бъбречно или чернодробно увреждане

Няма данни при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Qarziba при деца на възраст по-малко от 12 месеца все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Qarziba е предназначен за интравенозна инфузия. Разтворът трябва да се прилага чрез периферен или централен венозен път. Други средства, прилагани едновременно интравенозно, трябва да се прилагат чрез отделна инфузионна система (вижте точка 6.6).

При непрекъснатата инфузия разтворът се прилага със скорост 2 ml на час (48 ml на ден) с помощта на инфузионна помпа.

При 8-часова ежедневна инфузия разтворът се прилага със скорост приблизително 13 ml на час.

Винаги трябва да се има предвид премедикация преди началото на всяка инфузия (вижте точка 4.4).

За указания за разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра, степен 3 или 4, или обширна хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Болка

Обикновено в началото на лечението се появява невропатна болка и се изисква премедикация с аналгетици, включително интравенозни опиоиди, преди всяка инфузия на динутуксимаб бета. Препоръчва се тройна терапия, включително с неопиоидни аналгетици (според указанията на СЗО), габапентин и опиоиди, за лечение на болката. Индивидуалната доза може да варира в широки граници.

Неопиоидни аналгетици

По време на лечението трябва постоянно да се използват неопиоидни аналгетици, т.е. парацетамол или ибупрофен.

Габапентин

Пациентът трябва да се подготви с 10 mg/kg/ден, започвайки 3 дни преди инфузията на динутуксимаб бета. Дневната доза от габапентин се увеличава на 2×10 mg/kg/ден перорално на следващия ден и на 3×10 mg/kg/ден перорално в деня преди началото на инфузията на динутуксимаб бета и след това. Максималната единична доза на габапентин е 300 mg. Тази схема на прилагане трябва да се поддържа толкова дълго, колкото е необходимо за пациента. Пероралният габапентин трябва да се намалява постепенно след преустановяване на интравенозната инфузия на морфин, най-късно след прекратяването на инфузионната терапия с динутуксимаб бета.

Опиоиди

Лечението с опиоиди е стандартно при динутуксимаб бета. Първият ден и курс на инфузията обикновено изискват по-висока доза от следващите дни и курсове.

- Преди започване на непрекъснатата интравенозна инфузия на морфин, трябва да се започне болус на морфин от 0,02 до 0,05 mg/kg/час, 2 часа преди инфузията на динутуксимаб бета.
- Впоследствие се препоръчва скорост на прилагане 0,03 mg/kg/час едновременно с инфузията на динутуксимаб бета.
- При ежедневни инфузии на динутуксимаб бета, инфузията на морфин трябва да се продължава при намалена скорост (например 0,01 mg/kg/час) в продължение на 4 часа след края на инфузията на динутуксимаб бета.
- При непрекъснатата инфузия, в отговор на усещането за болка на пациента, може да е възможно морфинът да се преустанови в продължение на 5 дни, като постепенно се намалява неговата скорост на прилагане (например до 0,02 mg/kg/час, 0,01 mg/kg/час, 0,005 mg/kg/час).
- Ако се изисква непрекъснатата инфузия на морфин за повече от 5 дни, лечението трябва да се намалява постепенно с 20% на ден след последния ден на инфузията на динутуксимаб бета.

След преустановяване на интравенозния морфин, в случай на тежка невропатна болка, по желание може да се прилага перорално морфин сулфат (0,2 до 0,4 mg/kg на всеки 4 до 6 часа). При умерена невропатна болка може да се прилага перорално трамадол.

Реакции на свръхчувствителност

Тежки реакции, свързани с инфузията, включително синдром на освобождаване на цитокини (CRS), анафилактични реакции и реакции на свръхчувствителност могат да възникнат, въпреки използването на премедикация. Възникването на тежка реакция, свързана с инфузията (включително CRS), изисква незабавно спиране на терапията с динутуксимаб бета и може да наложи спешно лечение.

Синдром на освобождаване на цитокини често се проявява в рамките на минути до часове след началото на първата инфузия и се характеризира със системни симптоми като треска, хипотония и уртикария.

Анафилактични реакции могат да настъпят още в рамките на няколко минути след първата инфузия на динутуксимаб бета и често се свързват с бронхоспазъм и уртикария.

Премедикация

Премедикация с антихистамини (например дифенхидрамин) трябва да се прилага чрез интравенозна инжекция приблизително 20 минути преди започване на всяка инфузия на динутуксимаб бета. Препоръчително е приложението на антихистамин да се повтаря на всеки 4 до 6 часа, според необходимостта, по време на инфузия на динутуксимаб.

Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за анафилактични и алергични реакции, по-специално по време на първия и втория курс на лечение.

Лечение на реакции на свръхчувствителност

Интравенозен антихистамин, епинефрин (адреналин) и преднизолон за интравенозно приложение трябва да бъдат на непосредствено разположение до леглото на болния по време на приложението на динутуксимаб бета, за овладяване на животозастрашаващи алергични реакции. Препоръчва се лечението на такива реакции да включва преднизолон, прилаган чрез интравенозен болус, и епинефрин, прилаган чрез интравенозен болус на всеки 3 до 5 минути, ако е необходимо, в зависимост от клиничния отговор. В случай на бронхиална и/или белодробна реакция на свръхчувствителност се препоръчва инхалация с епинефрин (адреналин), като тя трябва да се повтаря на всеки 2 часа, в зависимост от клиничния отговор.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS)

CLS се характеризира със загуба на съдовия тонус и екстравазация на плазмени протеини и течност в екстравакуларното пространство. CLS обикновено се развива в рамките на часове след започване на лечението, докато за клиничните симптоми (т.е. хипотония, тахикардия) се съобщава, че възникват след 2 до 12 часа. Необходимо е внимателно проследяване на циркулаторната и дихателната функция.

Неврологични нарушения на очите

Могат да се появят нарушения в зрението, тъй като динутуксимаб бета се свързва с клетките на зрителния нерв. Не е необходима промяна на дозата в случай на нарушена зрителна акомодация, която се коригира с очила, дотогава, докато се счита за поносима.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които развият токсичност по отношение на зрението степен 3 (т.е. субтотална загуба на зрение по скала за токсичност). В случай на някакви проблеми с очите, пациентите трябва да се насочат незабавно към специалист по офталмология.

Периферна невропатия

Съобщава се за случайни събития на периферна невропатия с Qarziba. Случаите на моторна или сензорна невропатия с продължителност повече от 4 дни трябва да се оценяват и трябва да се изключат невъзпалителни причини, като прогресия на заболяването, инфекции, метаболитен синдром и съпътстващо лечение.

Лечението трябва да се прекрати окончателно при пациенти, при които се появи обективна продължителна слабост, дължаща се на приложението на динутуксимаб бета. При пациенти с

умерена (степен 2) невропатия (моторна, придружена или не от сензорна), лечението трябва да се прекъсне и може да бъде възобновено след като неврологичните симптоми отшумят.

Централна невротоксичност

След лечение с Qarziba се съобщава за централна невротоксичност. Ако възникнат прояви на централна невротоксичност, инфузията трябва да се прекъсне незабавно и пациентът да бъде лекуван симптоматично, наличието на други оказващи влияние фактори като активна инфекция, метастатично разпространение на невробластома в ЦНС, невротоксични съпътстващи лекарства трябва да бъде изключено.

Лечението с динутуксимаб бета трябва окончателно да се преустанови, ако се появи следната тежка невротоксичност, включваща централна невротоксичност степен 3 или 4 със значителен продължителен неврологичен дефицит без откриваема причина, рецидивираща невротоксичност степен 1-3 и/или перманентен неврологичен дефицит и всички степени на синдром на задна обратима енцефалопатия и трансверзален миелит.

Системни инфекции

Съществува вероятност пациентите да са имунокомпрометирани в резултат на предходни терапии. Тъй като обикновено имат централен венозен катетър *in situ*, те са изложени на риск от развитие на системна инфекция. Пациентите не трябва да проявяват признаци на системна инфекция и всяка установена инфекция трябва да бъде под контрол, преди започване на лечението.

Хематологична токсичност

Съобщава се за поява на хематологична токсичност при Qarziba, като еритропения, тромбоцитопения или неутропения. Хематологична токсичност степен 4, с подобряване най-малко до степен 2 или изходните стойности до началото на следващия курс на лечение, не налага промяна на дозата.

Отклонения в лабораторните показатели

Препоръчва се редовно проследяване на чернодробната функция и електролитите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Риск от непряко намаляване на CYP активността, поради по-високите нива на TNF- α и IL-6, и следователно взаимодействия с едновременно използвани лекарствени продукти, не могат да се изключат.

Кортикостероиди

Поради тяхното имunosупресивно действие, съпътстващо лечение с кортикостероиди не се препоръчва в рамките на 2 седмици преди първия курс на лечение до 1 седмица след последния курс на лечение с динутуксимаб бета, с изключение на животозастрашаващи състояния.

Ваксинации

Ваксинациите трябва да се избягват по време на приложение на динутуксимаб бета до 10 седмици след последния курс на лечението, поради имунната стимулация чрез динутуксимаб бета и възможен риск за редки неврологични прояви на токсичност.

Интравенозен имуноглобулин

Едновременната употреба на интравенозни имуноглобулини не се препоръчва, тъй като те може да повлияят на зависимата от динутуксимаб бета клетъчна цитотоксичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Липсват данни за тератогенност или ембриотоксичност при животни. Динутуксимаб бета мишената (GD2) се експресира от невроналната тъкан, особено по

време на ембриофеталното развитие, и може да преминава през плацентата; ето защо Qarziba може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременни жени.

Qarziba не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Няма данни при жени, които кърмят. Не е известно дали динутуксимаб бета се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Qarziba и в продължение на 6 месеца след последната доза.

Фертилитет

Ефектите на динутуксимаб бета върху фертилитета при хора не са известни. При животни не са провеждани специални проучвания за фертилитета, но не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивните органи при проучванията за токсичност при морски свинчета и дългоопашати макаци.

Qarziba не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Препоръчително е жените с детероден потенциал да използват контрацепция в продължение на 6 месеца след спиране на лечението с динутуксимаб бета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Динутуксимаб бета повлиява в голяма степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите не трябва да шофират или да използват машини по време на лечение с динутуксимаб бета.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на динутуксимаб бета е оценена при 628 пациенти с висок риск и рецидивиращ/рефрактерен невробластом, които го получават като непрекъсната инфузия (212) или като многократни ежедневни инфузии (416). Той се смесва с 13-цис-ретиноева киселина при повечето пациенти и с IL-2 при 307 пациенти.

Най-честите нежелани реакции са пирексия (88 %) и болка (77 %), които възникват въпреки аналгетичното лечение. Други чести нежелани реакции са свръхчувствителност (74.1%), повръщане (57%), диария (51%), синдром на нарушена капилярна пропускливост (40%), анемия (72,3%), неутропения (52%), тромбоцитопения (49,6%) и хипотония (42.2%).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени при клиничните изпитвания, са изброени по системно-органен клас и по честота и са обобщени в таблицата по-долу. Тези нежелани реакции са представени по системно-органни класове и честота по MedDRA,. Категориите по честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Видът на нежеланите реакции, наблюдавани в постмаркетингови условия, съответства на реакциите, наблюдавани при клиничните изпитвания.

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	инфекция (включително пневмония, инфекция на кожата, херпес вирусна инфекция, миелит, енцефаломиелит), инфекция, свързана с медицинско изделие	сепсис	
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия, левкопения, неутропения, тромбоцитопения	лимфопения	дисеминирана вътресъдова коагулация, еозинофилия
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност, синдром на освобождаване на цитокини	анафилактична реакция	серумна болест
Нарушения в метаболизма и храненето	задържане на течности	намален апетит, хипоалбуминемия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипофосфатемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, дехидратация	
Психични нарушения		възбуда, тревожност	
Нарушения на нервната система	главоболие	периферна невропатия, гърч, парестезии, замаяност, тремор	повишено вътречерепно налягане, синдром на задна обратима енцефалопатия
Нарушения на очите	мидриаза, пупилотония, оток на окото (на клепача, периорбиален)	офталмоплегия, оток на папилата, нарушение на акомодацията, замъглено зрение, фотофобия	
Сърдечни нарушения	тахикардия	сърдечна недостатъчност, лява вентрикуларна дисфункция, перикарден излив	
Съдови нарушения	хипотония, синдром на нарушена капилярна пропускливост	хипертония	хиповолемичен шок, венооклузивна болест
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	хипоксия, кашлица	bronхоспазъм, диспнея, дихателна недостатъчност, белодробна инфилтрация, белодробен оток, плеврален излив,	

		тахипнея, ларингоспазъм	
Стомашно-чревни нарушения	повръщане, диария, запек, стоматит	гадене, оток на устните, асцит, подуване на корема, илеус, сухи устни	ентероколит
Хепатобилиарни нарушения			хепатоцелуларно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	пруритус, обрив, уртикария	дерматит (включително ексфолиативен), еритема, суха кожа, хиперхидроза, петехии, реакция на фоточувствителност	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни спазми	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		олигурия, задържане на урина, хиперфосфатурия, хематурия, протеинурия	бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия, втрисане, болка*, периферен оток, оток на лицето	реакция на мястото на инжектиране	
Изследвания	повишено тегло, повишени трансминази, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишен билирубин в кръвта, увеличен креатинин в кръвта	понижено тегло, намалена скорост на гломерулна филтрация, хипертриглицеридемия, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, удължено протромбиново време, удължено тромбиново време	

*включва коремна болка, болка в крайниците, орофарингеална болка и болка в гърба, съобщени при >10% от пациентите. Освен това други често съобщавани видове болка са артралгия, болка на мястото на инжектиране, мускулно-скелетна болка, болка в костите, болка в гръдния кош и болка във врата.

Описание на някои нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност

Най-честите реакции на свръхчувствителност включват хипотония (42.2%), уртикария (15%) и бронхоспазъм (5.3%). Синдром на освобождаване на цитокини също се съобщава при 32% от пациентите. Сериозни анафилактични реакции се наблюдават при 3,5% от пациентите.

Болка

Болката обикновено възниква по време на първата инфузия на динутуксимаб бета и намалява с течение на курса на лечение. Най-често пациентите съобщават за болка в корема, болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите или болки в ставите.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост (CLS)

Като цяло 10% от CLS са били тежки (степен 3—4), като честотата им намалява в хода на курсовете на лечение.

Проблеми с очите

Включват увредена визуална акомодация, която може да се коригира с очила, както и мидриаза (10.7%), периорбитален оток и оток на клепачите (7,1%), замъглено зрение (3%) или фотофобия (3%), които обикновено са обратими след прекратяване на лечението. Съобщава се и за тежки нарушения на очите, включително офталмоплегия (2%) и оптична атрофия.

Периферна невропатия

Съобщава се както моторна, така и сензорна периферна невропатия общо при 9% от пациентите. Повечето събития са степен 1—2 и са отшумели.

Централна невротоксичност

Получени са съобщения за централна невротоксичност и тежка невротоксичност, включително синдром на задна обратима енцефалопатия (0,7%) и гърчове (1,7%).

Профил на безопасност със и без IL-2

Комбинирането на Qarziba с IL-2 увеличава риска от нежелани лекарствени реакции в сравнение с Qarziba без IL-2, особено за пирексия (92% спрямо 79%), CLS (50% спрямо 25%), болка, свързана с динутуксимаб бета (75% спрямо 63%), хипотония (43% спрямо 26%) и периферна невропатия (14% спрямо 7%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се съобщават случаи на предозиране на динутуксимаб бета.

В случай на предозиране, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на нежелани реакции и да се прилага съответното поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FX06

Механизъм на действие

Динутуксимаб бета е химерно моноклонално IgG1 антитяло, което е специфично насочено срещу въглехидратната част на дизиалоганглиозид 2 (GD2), който е свръхекспресиран върху невробластомните клетки.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е *in vitro*, че динутуксимаб бета се свързва с невробластомни клетъчни линии, за които е известно, че експресират GD2, и че индуцира както комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), така и зависима от антитела клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC). В присъствието на човешки ефекторни клетки, включително моноклеарни клетки от периферна кръв и гранулоцити от нормални човешки донори, е установено, че динутуксимаб бета опосредства лизиса на човешки невробластомни и меланомни клетъчни линии по дозозависим начин. Освен това *in vivo* проучвания сочат, че динутуксимаб бета може да потисне чернодробни метастази при сингенен модел на чернодробни метастази при мишки.

Невротоксичността, свързана с динутуксимаб бета, вероятно се дължи на индуцирането на механична алодиния, която може да се медира от способността за свързване на динутуксимаб бета с GD2 антигена, разположен на повърхността на периферните нервни влакна и миелина.

Клинична ефикасност

Ефикасността на динутуксимаб бета е оценена в рандомизирано контролирано изпитване, сравняващо приложението на динутуксимаб бета със или без IL-2 за лечение от първа линия на пациенти с високорисков невробластом, и в две еднорупови проучвания в условията на рецидив/рефрактерност.

Пациенти с рецидив и с рефрактерност

При употреба в програма с милосърдна цел (проучване 1) 54 пациенти получават 10 mg/m²/ден динутуксимаб бета, прилаган чрез непрекъсната 10-дневна интравенозна инфузия в 5-седмичен курс на лечение, едновременно с IL-2 (6x10⁶ IU/m²/ден, прилаган подкожно в дни 1—5 и 8—12 от всеки курс), последвано от перорално лечение с 13-cis-RA (160 mg/m²/ден в продължение на 14 дни за курс). Същата терапевтична схема се използва и във проучване Фаза II (проучване 2), в което са включени 44 пациенти.

Като цяло при тези 98 пациенти е налице първичен рефрактерен невробластом (40) или рецидивирал невробластом (49), а други 9 пациенти са включени след терапията от първа линия. Това са 61 момчета и 37 момичета на възраст от 1 до 26 години (медиана 5 години). Повечето от тях имат първоначална диагноза стадий 4 по Международната стадираща система за невробластом (INSS), без амплификация на MYCN (при 16% от пациентите има тумори с амплификация на MYCN, а при 14% тази информация липсва). Повечето пациенти с рецидив на болестта са включени след първия рецидив, а медианата на времето от диагнозата до първи рецидив е около 14 месеца. Лечението на болестта преди имунотерапията включва интензивна химиотерапия, последвана от трансплантация на автоложни стволови клетки (ASCT), лъчетерапия и хирургия. На изходно ниво 72 пациенти са с измеримо заболяване, а при 26 пациенти заболяването не се открива.

Степента на преживяемост (преживяемост без събитие, обща преживяемост) е представена според вида на заболяването в Таблица 1. Общата степен на повлияване (пълен отговор плюс частичен отговор) при пациенти с прояви на заболяването на изходно ниво е 36% (95% доверителен интервал [25, 48]) и е по-благоприятна при пациенти с рефрактерно заболяване (41% [23, 57]) в сравнение с пациенти с рецидив на заболяването (29% [15, 46]).

Таблица 1: Степен на преживяемост без събития (EFS) и степен на обща преживяемост (OS) при пациенти с рецидивиращо и рефрактерно заболяване

		Проучване 1 N=29	Проучване 2 N=19	Проучване 1 N=15	Проучване 2 N=25
		Пациенти с рецидивирало заболяване		Пациенти с рефрактерно заболяване	
EFS	1 година	45%	42%	58%	60%
	2 години	31%	37%	29%	56%
OS	1 година	90%	74%	93%	100%
	2 години	69%	42%	70%	78%

Пациенти след терапия от първа линия, които са получили трансплантация на автоложни стволови клетки

В проучване 3 са включени пациенти с високорисков невробластом, след като са получили индукционна химиотерапия и са постигнали поне частичен отговор, а след това миелоаблативна терапия и трансплантация на стволови клетки. Пациенти с прогресия на заболяването са изключени. Динутуксимаб бета се прилага с доза 20 mg/m²/ден в 5 последователни дни, чрез 8-часова интравенозна инфузия в 5-седмичен курс на лечение и се комбинира с 13-cis-RA, със или без допълнително приложение на IL-2 подкожно при същите дози, както в предишните проучвания.

Общо 370 пациенти са рандомизирани и са получили лечение. Това включва 64% от мъжки пол и 36% от женски пол със средна възраст 3 години (0,6 до 20); 89% са имали тумор стадий 4 по Международната стадираща система за невробластом (INSS), а MYCN амплификация се съобщава при 44% от случаите. Първичната крайна точка за ефикасност е 3-годишна EFS, а вторичната крайна точка е OS. Степента на EFS и OS са представени в Таблицы 2 и 3 съгласно проявите на заболяването на изходно ниво.

При пациентите без прояви на заболяването на изходно ниво, добавянето на IL-2 не подобрява EFS и OS.

Таблица 2: Степен на преживяемост без събитие (EFS) и степен на обща преживяемост (OS) [95% доверителен интервал] при пациенти без прояви на заболяването на изходното ниво (пълен отговор на първоначалното лечение)

Ефикасност	без IL2 N=104			с IL-2 N=107		
	1 година	2 години	3 години	1 година	2 години	3 години
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]

Таблица 3: Степен на преживяемост без събитие (EFS) и степен на обща преживяемост (OS) [95% доверителен интервал] при пациенти с прояви на заболяването на изходното ниво (без пълен отговор на първоначалното лечение)

Ефикасност	без IL2 N=73			с IL-2 N=76		
	1 година	2 години	3 години	1 година	2 години	3 години
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]

Имуногенност

В 3 клинични проучвания възникването на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) е 57,1% (112/196) при участници, определени като ADA-положителни въз основа на това, че имат поне един измерим ADA отговор в хода на лечението. Активност на неутрализиращи антитела се наблюдава при 63,5% (54/85) от ADA-положителните участници в 2 проучвания. Има обща тенденция за по-ниска концентрация на динутуксимаб бета с повишаване на титъра на ADA (нисък, среден и висок). При 16,8% от участниците (33/196) с висок титър на ADA понижаването на концентрацията на динутуксимаб бета повлиява фармакодинамичните отговори. Въз основа на наличните данни не е възможно да се определи количествена връзка между титъра на ADA и въздействието върху ефикасността.

Не е наблюдавана ясна връзка между ADA-отговора и съответните избрани събития, свързани с безопасността.

От гледна точка на ефикасността и безопасността няма основание за коригиране или спиране на лечението въз основа на измерените ADA-отговори.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Qarziba в една или повече подгрупи на педиатричната популация при невробластом (вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради етични съображения не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Динутуксимаб бета е изследван при използване на кратки инфузии (short-term infusions, STI – пет дни с осемчасови инфузии на 20 mg/m²/ден) и продължителни инфузии (long-term infusions, LTI – десет дни с непрекъсната инфузия на 100 mg/m²).

Абсорбция

Динутуксимаб бета се прилага като интравенозна инфузия. Максималната концентрация (средна стойност (+/- SD)) в края на продължителната инфузия е 11,2 (+/- 3,3) mg/l. Други пътища на въвеждане не са изследвани.

Разпределение

Централният обем на разпределение средно (+SD) за популацията е изчислен на 2,04 (± 1,05) l, а периферния обем на разпределение – на 2,65 (± 1,01) l.

Биотрансформация

Метаболизмът на динутуксимаб бета не е проучен. Очаква се динутуксимаб бета като протеин да се метаболизира до малки пептиди и отделни аминокиселини от широко разпространени протеолитични ензими.

Елиминиране

Клирънсът след LTI е $0,72 (\pm 0,24) \text{ l/d/m}^2$. Коефициентът на кумулиране за C_{\max} е $1,13 (\pm 0,54)$ след 5 курса LTI (средна стойност (+ SD)). Привидният терминален елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е $8,7 (\pm 2,6)$ дни (средна стойност (+ SD)). Клирънсът на динутуксимаб бета се повишава в присъствието на високи титри на антилекарствени антитела независимо от неутрализиращата активност. (вж. „Имуногенност“ в точка 5.1).

Линейност/нелинейност

Промените в дозата на първата инфузия в Проучване 2 показват пропорционално на дозата повишение на експозицията (AUC_{∞}) до препоръчителната доза 100 mg/m^2 за курс от 10 дни.

Специални популации

Възрастта на пациентите варира от 1 до 27 години (медиана 6 години). Телесното тегло варира от 9 до 75 kg (медиана 18,5 kg), а площта на телесната повърхност варира от $0,44$ до $1,94 \text{ m}^2$ (медиана $0,75 \text{ m}^2$). Разработен е двукомпартиментен популационен ФК модел с елиминиране от първи ред от централния компартимент с използване на данни от 224 пациенти в четири проучвания (STI 30 пациенти, LTI 194 пациенти). Параметрите на обема и клирънса се повишават в диапазоните с увеличаването на телесния размер. Телесното тегло и титърът на ADA са коварианти за клирънса, а телесното тегло, възрастта и едновременното приложение на IL-2 са коварианти за обема на разпределение.

Възраст

Популационните фармакокинетични анализи показват сравнима експозиция на динутуксимаб бета при пациенти от всички възрасти при доза 100 mg/m^2 .

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ при 89 пациенти от женски пол (40%) и 135 пациенти от мъжки пол (60%) не показва клинично значим ефект на пола върху фармакокинетиката на динутуксимаб бета.

Расова принадлежност

Тъй като популацията за ФК анализ е предимно от европейската раса (92,9%), расовата принадлежност не е проучена формално като потенциален ФК ковариат.

Тегло

Дозирането въз основа на площта на телесната повърхност дава съответстваща експозиция в различните популации.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани формални проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната функция не е значим ковариат в популационните фармакокинетични анализи, които включват пациенти с нормална бъбречна функция и лека степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани формални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Участниците с $ALT > 3 \times ULN$ имат сравнима фармакокинетика с участниците с $ALT \leq 3 \times ULN$.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Динутуксимаб бета е прилаган при мъжки и женски ювенилни морски свинчета, както и при мъжки и женски ювенилни дългоопашати макаци по схеми с многократно прилагане, при дози, които превишават препоръчителната клинична доза. Важните находки включват промени (намаление) в теглото на тимуса, както и промени в костния мозък (атрофия, засягаща прекурсорните клетки от миелоидния и еритроидния ред). Промените в костния мозък са леки до тежки и се възстановяват след спиране на приложението. Не са наблюдавани ефекти върху сърдечносъдовите функции (ЕКГ, кръвно налягане) при маймуни.

Други

Не са провеждани неклинични проучвания за оценка на потенциала на динутуксимаб бета за причиняване на канцерогенност, генотоксичност или токсичност за развитието и репродукцията. При проучванията за токсичност при многократно прилагане при морски свинчета и дългоопашати макаци, не са наблюдавани нежелани ефекти на динутуксимаб бета върху репродуктивните органи при нива на експозиция над клиничните нива.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Захароза
Полисорбат 20
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Разреден разтвор (инфузионен разтвор)

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 48 часа при 25 °C (50 ml спринцовка) и до 7 дни при 37 °C (250 ml инфузионен сак), след съхранение в хладилник (2 °C — 8 °C) в продължение на 72 часа (вижте точка 6.6).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C — 8 °C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I (6 ml) със запушалка от халобутилова гума и алуминиева отчупваща се капачка, съдържащ минимален обем за изтегляне 4,5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Всяка кутия съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инфузионният разтвор трябва да се приготвя в асептични условия. Разтворът не трябва да се излага на пряка слънчева светлина и топлина.

Конкретната дневна доза Qarziba за пациента се изчислява въз основа на телесната повърхност (вижте точка 4.2).

Qarziba трябва да се разрежда асептично до определената концентрация/доза за пациента с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, съдържащ 1% човешки албумин (например 5 ml човешки албумин 20% на 100 ml разтвор на натриев хлорид).

За непрекъснатата инфузия инфузионният разтвор може да се приготвя пряко, ежедневно или достатъчно за 5 дни непрекъснатата инфузия. Дневната доза е 10 mg/m². Количеството на разтвора за вливане на ден (в рамките на курс на лечение от 10 последователни дни) трябва да бъде 48 ml; 240 ml за 5-дневна доза. Препоръчително е да се приготви 50 ml разтвор в спринцовка от 50 ml или 250 ml в инфузионен сак, подходящ за използваната инфузионна помпа, т.е. излишък от 2 ml (спринцовка) или 10 ml (инфузионен сак), за да се предвидят мъртвите обеми в системите за инфузия.

За многократни дневни 8-часови инфузии дневната доза е 20 mg/m², а изчислената доза трябва да се разрежда в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), съдържащ 1 % човешки албумин.

Инфузионният разтвор трябва да се прилага чрез периферен или централен венозен достъп. Други интравенозно съвместно прилагани средства трябва да се прилагат чрез отделна инфузионна система. Контейнерът трябва да се провери визуално за видими частици преди прилагането. Препоръчително е да се използва 0,22 микрометъра вграден филтър по време на инфузията.

За непрекъснатата инфузия може да се използва всяко медицинско изделие, подходящо за инфузия при скорост 2 ml на час, например инфузионни помпи за работа със спринцовки/волуметрични инфузионни помпи, електронни амбулаторни инфузионни помпи. Имайте предвид, че еластомерните помпи не се считат за подходящи в комбинация с вградени филтри.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1191/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 май 2017 г.

Дата на последно подновяване: 06 януари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА^а**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Ирландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства .

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): С цел събиране на данни за болката и нейното овладяване, ефекта върху периферната и централната нервна система, включително увреждане на зрението, дългосрочната безопасност и дългосрочната ефективност, ПРУ трябва да предостави резултатите от проучване въз основа на данни, получени от регистър на пациенти с високорисков невробластом.	Да се представят годишни отчети
С цел оценка на допълнителния ефект на интерлевкин-2 (IL-2) при пациенти с рецидивирал/рефрактерен невробластом, ПРУ ще предостави резултатите от проучване APN311-202v3.	31 декември 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Qarziba 4,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
динутуксимаб бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 ml концентрат съдържа 4,5 mg динутуксимаб бета.
Всеки флакон от 4,5 ml съдържа 20 mg динутуксимаб бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

хистидин, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
20 mg/4,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1191/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Qarziba

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC :
SN :
NN :

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Qarziba 4,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
динутуксимаб бета
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/4,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Qarziba 4,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор динутуксимаб бета (dinutuximab beta)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Qarziba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Qarziba
3. Как да използвате Qarziba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Qarziba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Qarziba и за какво се използва

Qarziba съдържа динутуксимаб бета, който принадлежи към група лекарства, наречени „моноклонални антитела“. Това са протеини, които специфично разпознават и се свързват с други уникални протеини в организма. Динутуксимаб бета се свързва с молекула, известна като дизиалоганглиозид 2 (GD2), която се намира на раковите клетки, и активира имунната система на организма, като я кара да атакува раковите клетки.

Qarziba се използва за лечение на невробластом, при който е налице висок риск от повторна поява след поредица от лечения, които включват трансплантация на стволови клетки за възстановяване на имунната система. Той се използва и за лечение на невробластом, който се е появил отново (рецидивирал), или не е бил напълно излекуван с предишните лечения.

Преди лечение на рецидивирал невробластом, Вашият лекуващ лекар ще стабилизира всяко активно прогресиращо заболяване чрез други подходящи мерки.

Вашият лекар след това ще реши дали едновременното прилагане на второ лекарство, интерлевкин-2, е необходимо за лечението на Вашето раково заболяване.

Невробластомът е вид рак, който се развива от аномални нервни клетки в организма, по-специално в надбъбречните жлези. Той е един от най-често срещаните видове рак в ранна детска възраст.

Използва се при пациенти на възраст 12 месеца и по-големи.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Qarziba

Не използвайте Qarziba, ако

- сте **алергични** към динутуксимаб бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- страдате от остра, степен 3 или 4, или обширна хронична реакция на присадката срещу приемателя
Това заболяване е реакция, при която **клетките на трансплантираните тъкани атакуват клетки на приемателя.**

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да приемете Qarziba, ще Ви бъдат направени кръвни изследвания за проверка на чернодробните, белодробните, бъбречните и костно-мозъчните функции.

Когато за първи път приемете Qarziba и по време на курса на лечение, може да забележите следното:

- **болка**
Болката е една от най-честите нежелани реакции на Qarziba. Тя обикновено се появява в началото на инфузията. Поради това Вашият лекар ще Ви назначи подходящо лечение за болката, което ще започне 3 дни преди началото и ще продължи по време на употреба на Qarziba.
- **алергични реакции или други реакции, свързани с инфузията**
Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате каквато и да било реакция по време на инфузията или след нея, като например:
 - повишена температура, втрисане и/или ниско кръвно налягане
 - затруднения в дишането
 - кожен обрив, уртикария.Ще получите подходящо лечение за предотвратяване на тези реакции и ще бъдете внимателно наблюдавани за тези симптоми по време на вливане на Qarziba.
- **изтичане от малките кръвоносни съдове (синдром на нарушена капилярна пропускливост)**
Изтичането на кръвни компоненти от малките кръвоносни съдове може да причини бързо подуване на ръцете, краката и други части на тялото. Бързо спадане на кръвното налягане, прималвяване и затруднено дишане са допълнителни признаци.
- **проблеми с очите**
Може да забележите промени в зрението.
- **проблеми с периферните нерви**
Може да забележите, скованост, изтръпване или парене в дланите, ходилата, краката или ръцете, намалена чувствителност или слабост при движение.
- **проблеми с гръбначния мозък и главния мозък (централна нервна система, ЦНС)**
Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви симптоми, свързани с ЦНС, като: значителен продължителен неврологичен дефицит без явна причина като мускулна слабост или загуба на силата на мускулите в краката (или ръцете), двигателни проблеми или необичайни усещания и изтръпване. Постоянно главоболие или внезапен пристъп на главоболие, или прогресивна загуба на паметта и познавателната способност, леки изменения на личността, неспособност за концентрация, летаргия и прогресивна загуба на съзнание

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от тези симптоми.

Вашият лекар може да реши да прекрати лечението Ви, ако имате някои от споменатите тук проблеми. В някои случаи лечението Ви може да бъде подновено след прекъсване или с по-ниска скорост, но понякога може да е необходимо изцяло да се прекрати.

Лекарят ще Ви направи изследвания на кръвта и може да направи тестове на очите, докато приемате това лекарство.

Деца

Това лекарство не трябва да се назначава на деца под 12 месеца, тъй като няма достатъчно опит в тази възрастова група.

Други лекарства и Qarziba

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не използвайте **лекарства, които потискат имунната система** от 2 седмици преди първата доза Qarziba до 1 седмица след последния курс на лечение, освен ако не е предписано от Вашия лекар. Примери за лекарства, които потискат имунната система, са кортикостероиди, използвани за намаляване на възпаление или предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган.

Избягвайте **ваксинации** по време на лечението с Qarziba и 10 седмици след това.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Qarziba, ако сте в детеродна възраст. Препоръчително е да използвате контрацепция в продължение на 6 месеца след спиране на лечението с Qarziba. Можете да използвате Qarziba само ако Вашият лекар прецени, че ползите надвишават рисковете за плода.

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Не кърмете по време на лечението с Qarziba и в продължение на 6 месеца след последната доза. Не е известно дали лекарството може да премине в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Qarziba има някои нежелани реакции, които могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Не извършвайте тези дейности, ако е засегната способността Ви за концентрация и реагиране.

3. Как да използвате Qarziba

Лекар с опит в използването на лекарства за лечение на рак ще контролира Вашето лечение. Лекарството ще се прилага от лекар или медицинска сестра, докато сте в болницата. Прилага се в една от вените Ви (интравенозна инфузия) обикновено с помощта на специални тръбички (катетри) и помпа. По време на инфузията и след нейния край ще се проверява редовно за свързани с инфузията нежелани реакции.

Qarziba ще Ви се приложи в пет курса на лечение по 35 дни, а инфузията ще продължи 5 или 10 дни в началото на всеки курс. Препоръчителната доза е **100 mg** динутуксимаб бета **на квадратен метър телесна повърхност на курс на лечение**. Лекарят ще изчисли телесната Ви повърхност по ръста и теглото Ви.

Ако Вашият лекар предвижда едновременното прилагане на интерлевкин-2, той ще се прилага два пъти, чрез инжектиране под кожата, всеки път в продължение на 5 последователни дни (преди и по време на лечение с Qarziba).

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете веднага с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- бързо подуване на ръцете, краката и други части на тялото, бързо спадане на кръвното налягане, замаяност и затруднено дишане (синдром на нарушена капилярна пропускливост)
- болки в стомаха, гърлото, гърдите, лицето, дланите, ходилата, краката, ръцете, гърба, врата, ставите или мускулите
- алергични реакции и синдром на освобождаване на цитокини със симптоми като подуване на лицето или гърлото, затруднено дишане, замаяност, уртикария, ускорен пулс или сърцебиене, ниско кръвно налягане, уртикария, обрив, повишена температура или гадене.

Други нежелани реакции и техните честоти включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишена температура, втрисане
- повръщане, диария, запек
- възпаление на устата и устните (стоматит)
- кашлица
- сърбеж, обрив
- ниско кръвно налягане, ускорен пулс
- недостиг на кислород
- подуване на тъканите (на лицето, устната, около окото, на долните крайници)
- повишено тегло
- инфекция, по-специално инфекция, свързана с катетъра, чрез който се доставя лекарството
- главоболие
- разширени зеници или неестествени реакции на зеницата
- отклонения в резултатите от изследванията на кръв или урина (кръвни клетки и други компоненти, чернодробна функция, бъбречна функция)

Чести (възможно е да засегнат до 1 на 10 души):

- животозастрашаваща инфекция (сепсис)
- гърчове
- възбуда, тревожност
- увреждане на нервите на ръцете и/или краката (с необичайни усещания или слабост), примаяване, треперене, мускулни спазми
- парализа на мускулите на очите, замъглено зрение, чувствителност към светлина, оток на ретината
- високо кръвно налягане
- сърдечна недостатъчност, натрупване на течност около сърцето
- дихателна недостатъчност, натрупване на течност около белите дробове
- внезапно свиване на дихателните пътища (бронхоспазъм, ларингоспазъм), учестено дишане
- намален апетит, гадене, подуване на корема, натрупване на течност в коремната кухина

- реакции на мястото на инжектиране, кожни проблеми като зачервяване, суха кожа, екзема, прекомерно потене, реакция на светлина
- невъзможност за уриниране или отделяне на намален обем урина
- понижено телло, загуба на течности (дехидратация)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- шок поради намаления обем телесна течност
- образуване на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (дисеминирана вътресъдова коагулация)
- вид алергия (серумна болест) с висока температура, обрив, възпаление на ставите
- мозъчно разстройство, характеризиращо се с главоболие, обърканост, гърчове и загуба на зрението (синдром на обратима задна енцефалопатия)
- възпаление на червата, увреждане на черния дроб
- бъбречна недостатъчност
- заболяване, при което някои от малките вени в черния дроб са запушени (венооклузивна болест)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Qarziba

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета или картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2 °C — 8 °C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След отваряне Qarziba е предназначен за незабавна употреба.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Qarziba

- Активното вещество е динутуксимаб бета.
1 ml концентрат съдържа 4,5 mg динутуксимаб бета. Всеки флакон съдържа 20 mg динутуксимаб бета в 4,5 ml.
- Другите съставки са хистидин, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH).

Как изглежда Qarziba и какво съдържа опаковката

Qarziba е безцветна до бледожълта течност, доставена в прозрачен стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка.

Всяка кутия съдържа 1 флакон.

- **Притежател на разрешението за употреба**

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

- **Производител**

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Ирландия

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Qarziba е ограничен за употреба само в болнична среда и трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в използването на онкологични терапии. Той трябва да се прилага от медицински специалист, подготвен да овладява тежки алергични реакции, включително анафилаксия, в среда, където са на разположение средства за незабавна реанимация.

Дозировка

Лечението с динутуксимаб бета се състои от 5 последователни курса, всеки от тях с продължителност от 35 дни. Индивидуалната доза се определя на базата на повърхността на тялото и трябва да бъде общо 100 mg/m² за курс.

Възможни са два начина на приложение:

- непрекъсната инфузия през първите 10 дни от всеки курс (общо 240 часа) при дневна доза от 10 mg/m²
- или пет ежедневни инфузии на 20 mg/m², прилагани за 8 часа през първите 5 дни от всеки курс.

Ако IL-2 се комбинира с динутуксимаб бета, той следва да се прилага като подкожни инжекции в продължение на 5 последователни дни, два пъти по време на всеки курс. Първото 5-дневно лечение трябва да започне 7 дни преди първата инфузия на динутуксимаб бета. Второто 5-дневно лечение с IL-2 трябва да започне едновременно с инфузията на динутуксимаб бета (ден 1 до 5 на всеки курс). IL-2 се прилага като 6×10⁶ IU/m²/ден, което води до обща доза от 60×10⁶ IU/m²/курс.

Приготвяне на инфузията

Ифузионният разтвор трябва да се приготвя в асептични условия. Разтворът не трябва да се излага на пряка слънчева светлина и топлина.

Специфичната дневна доза Qarziba за пациента се изчислява въз основа на телесната повърхност. Qarziba трябва да се разрежда асептично за специфичната концентрация/доза за пациента с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), съдържащ 1 % човешки албумин (например 5 ml човешки албумин 20% на 100 ml разтвор на натриев хлорид).

- За непрекъснати инфузии, инфузионният разтвор може да се приготвя пряко, ежедневно или достатъчно за 5 дни непрекъсната инфузия. Дневната доза е 10 mg/m². Количеството на разтвора за вливане на ден (в рамките на курс на лечение от 10 последователни дни) трябва да бъде 48 ml; с 240 ml за 5-дневна доза. Препоръчително е да се приготви 50 ml разтвор в спринцовка от 50 ml или 250 ml в инфузионен сак, подходящ за използваната инфузионна помпа, т.е. излишък от 2 ml (спринцовка) или 10 ml (инфузионен сак), за да се предвидят мъртвите обеми в системите за инфузия.
- За многократни дневни инфузии, дневната доза е 20 mg/m², а изчислената доза трябва да се разрежда в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), съдържащ 1 % човешки албумин.

Приложение на инфузията

Инфузионният разтвор трябва да се прилага чрез периферна или централна венозна линия. Други интравенозно съвместно прилагани средства трябва да се прилагат чрез отделна инфузионна система. Контейнерът трябва да се провери визуално за частици преди прилагането. Препоръчително е да се използва 0,22 микрометър филтър, вграден в системата по време на инфузията.

За непрекъснати инфузии може да се приложи всяко медицинско изделие, подходящо за инфузия при скорост от 2 ml на час, например инфузионни помпи за спринцовки/волуметрични инфузионни помпи, електронни амбулаторни инфузионни помпи. Имайте предвид, че еластомерните помпи не се считат за подходящи в комбинация с вградени в системата филтри.

Съхранение на разредения разтвор

Химическата и физическата стабилност при употреба е посочена за до 48 часа при 25 °C (50 ml спринцовка) и в продължение на 7 дни при 37 °C (250 ml инфузионен сак), след кумулативно съхранение в хладилник (2 °C — 8 °C) в продължение на 72 часа.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.