

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Qarziba 4,5 mg/mL συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 mL συμπυκνώματος περιέχει 4,5 mg δινουτουξιμάμπης βήτα.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg δινουτουξιμάμπης βήτα σε 4,5 mL.

Η δινουτουξιμάμπη βήτα αποτελεί ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 ποντικού-ανθρώπου που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά θηλαστικού (CHO), με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση  
Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Qarziba ενδείκνυται για τη θεραπεία νευροβλαστώματος υψηλού κινδύνου σε ασθενείς ηλικίας 12 μηνών και άνω, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία εφόδου κι έχουν επιτύχει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση, με επακόλουθη μυελοεκαθαριστική θεραπεία και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού σε θεραπεία νευροβλαστώματος, με ή χωρίς υπολειμματική νόσο. Πριν από τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος νευροβλαστώματος, κάθε ενεργά εξελισσόμενη νόσος πρέπει να σταθεροποιείται μέσω άλλων κατάλληλων μέτρων.

Στους ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής σε θεραπεία νόσου και στους ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει πλήρη ανταπόκριση μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής, το Qarziba πρέπει να συνδυάζεται με ιντερλευκίνη-2 (IL-2).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Qarziba περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση και πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην εφαρμογή ογκολογικών θεραπειών. Πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας προετοιμασμένο να διαχειριστεί αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμες πλήρεις υπηρεσίες ανάνηψης.

#### Δοσολογία

Η θεραπεία με Qarziba αποτελείται από 5 διαδοχικούς κύκλους, καθένας από τους οποίους διαρκεί 35 ημέρες. Η ατομική δόση προσδιορίζεται βάσει του εμβαδού της επιφάνειας του σώματος και το σύνολό της πρέπει να είναι 100 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο.

Η χορήγηση είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους:

- μια συνεχής έγχυση κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών κάθε κύκλου (σύνολο 240 ωρών) με ημερήσια δόση 10 mg/m<sup>2</sup>
- ή πέντε ημερήσιες εγχύσεις των 20 mg/m<sup>2</sup> οι οποίες χορηγούνται κατά τη διάρκεια 8 ωρών τις πρώτες 5 ημέρες κάθε κύκλου.

Όταν η IL-2 συνδυάζεται με το Qaziba, πρέπει να χορηγείται υπό μορφή υποδόριων ενέσεων των 6×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/ημέρα, για 2 περιόδους 5 διαδοχικών ημερών, οδηγώντας σε συνολική δόση 60×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> ανά κύκλο. Ο πρώτος κύκλος των 5 -ημερών πρέπει να ξεκινάει 7 ημέρες πριν από την πρώτη έγχυση της δινουτουξιμάμπης βήτα και ο δεύτερος κύκλος των 5 -ημερών πρέπει να ξεκινάει ταυτόχρονα με την έγχυση της δινουτουξιμάμπης βήτα (ημέρες 1 έως 5 κάθε κύκλου δινουτουξιμάμπης βήτα).

Πριν από την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας, πρέπει να αξιολογούνται οι ακόλουθες κλινικές παράμετροι και η θεραπεία πρέπει να καθυστερεί έως ότου επιτευχθούν οι εξής τιμές:

- οξυμετρία παλμών > 94% σε αέρα δωματίου
- επαρκής λειτουργία του μυελού των οστών: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ≥ 500/μL, αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 20.000/μL, αιμοσφαιρίνη > 8,0 g/dL
- επαρκής ηπατική λειτουργία: αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT)/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) < 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο
- επαρκής νεφρική λειτουργία: κάθαρση κρεατινίνης ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

#### Τροποποίηση της δόσης της δινουτουξιμάμπης βήτα

Με βάση την εκτίμηση της βαρύτητας των ανεπιθύμητων ενεργειών της δινουτουξιμάμπης βήτα από τον ιατρό, οι ασθενείς ενδέχεται να υποστούν μείωση της δόσης κατά 50% ή να διακοπεί προσωρινά η έγχυση. Κατά συνέπεια, είτε παρατείνεται η περίοδος της έγχυσης είτε, εφόσον είναι ανεκτό από τον ασθενή, ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να αυξηθεί έως τα 3 mL/h (συνεχής έγχυση), προκειμένου να χορηγηθεί η συνολική δόση.

#### Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για τη δινουτουξιμάμπη βήτα

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Οποιαδήποτε	Βαθμός 1 – 2	Μειώστε τον ρυθμό έγχυσης στο 50% Μετά την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας, ξαναρχίστε την έγχυση με τον αρχικό ρυθμό
Αντίδραση υπερευαισθησίας	π.χ. υπόταση	Διακόψτε την έγχυση και εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα Μετά την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας, ξαναρχίστε την έγχυση με τον αρχικό ρυθμό
Διευσταλμένες κόρες οφθαλμών με αργό αντανακλαστικό στο φως +/- φωτοφοβία		Διακόψτε την έγχυση Μετά την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας, ξαναρχίστε την έγχυση στο 50% του αρχικού ρυθμού
Οποιαδήποτε	Βαθμός ≥ 3	Διακόψτε την έγχυση και εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα Ξαναρχίστε την έγχυση στο 50% του αρχικού ρυθμού, εφόσον υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια ή βελτιωθεί σε Βαθμό 1 – 2 Μετά την υποχώρηση, αυξήστε στον αρχικό ρυθμό

	Υποτροπιάζουσα	Διακόψτε την έγχυση Ξαναρχίστε την επόμενη ημέρα, εφόσον υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια
Αντίδραση υπερευαισθησίας	π.χ. βρογχόσπασμος, αγγειοοίδημα	Διακόψτε αμέσως την έγχυση και αντιμετωπίστε κατάλληλα (βλ. παράγραφο 4.4) Ξαναρχίστε τη θεραπεία για μεταγενέστερους κύκλους
Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής		Διακόψτε την έγχυση και εφαρμόστε υποστηρικτικά μέτρα Ξαναρχίστε την έγχυση στο 50% του αρχικού ρυθμού, εφόσον υποχωρήσει η ανεπιθύμητη ενέργεια ή βελτιωθεί σε Βαθμό 1 – 2
Κεντρική νευροτοξικότητα		Διακόψτε αμέσως την έγχυση, αποκλείστε άλλους επιδραστικούς παράγοντες και αντιμετωπίστε κατάλληλα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά την επανέναρξη της θεραπείας και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις

Η θεραπεία με τη δινουτουξιμάμπη βήτα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα, σε περίπτωση εμφάνισης των ακόλουθων τοξικοτήτων:

- αναφυλαξία βαθμού 3 ή 4
- παρατεταμένη περιφερική κινητική νευροπάθεια βαθμού 2
- περιφερική νευροπάθεια βαθμού 3
- οπτική οφθαλμική τοξικότητα βαθμού 3
- υπονατρίαμια βαθμού 4 (< 120 mEq/L) παρά την κατάλληλη διαχείριση υγρών
- υποτροπιάζον ή βαθμού 4 σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (απαιτεί υποστήριξη με αναπνευστήρα)
- κεντρική νευροτοξικότητα βαριάς μορφής που περιλαμβάνει τη νευροτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 με σημαντικό παρατεταμένο νευρολογικό έλλειμμα χωρίς ανιχνεύσιμο λόγο, υποτροπιάζουσα νευροτοξικότητα βαθμού 1-3 και μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα
- όλοι οι βαθμοί του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας και της εγκάρσιας μυελίτιδας

#### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Qarziba σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Qarziba προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση. Το διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσω περιφερικής ή κεντρικής ενδοφλέβιας γραμμής. Τυχόν άλλοι ενδοφλεβίως συγχωρηγούμενοι παράγοντες πρέπει να χορηγούνται μέσω ξεχωριστής γραμμής έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Για συνεχείς εγχύσεις, το διάλυμα χορηγείται με ρυθμό 2 mL ανά ώρα (48 mL ανά ημέρα) χρησιμοποιώντας αντλία έγχυσης.

Για ημερήσιες εγχύσεις διάρκειας 8 ωρών, το διάλυμα χορηγείται με ρυθμό περίπου 13 mL ανά ώρα.

Πρέπει πάντοτε να εξετάζεται το ενδεχόμενο προνάρκωσης πριν από την έναρξη κάθε έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οξεία βαθμού 3 ή 4, ή εκτεταμένη χρόνια νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Άλγος

Το νευροπαθητικό άλγος εμφανίζεται συνήθως στην αρχή της θεραπείας και απαιτείται προνάρκωση με αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένων των ενδοφλέβιων οπιοειδών, πριν από κάθε έγχυση διουτουξιμάμπης βήτα. Για την αντιμετώπιση του άλγους συνιστάται τριπλή θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει μη οπιοειδή αναλγητικά (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ), γκαμπαπεντίνη και οπιοειδή. Η ατομική δόση ενδέχεται να διαφέρει σε μεγάλο βαθμό.

#### *Μη οπιοειδή αναλγητικά*

Τα μη οπιοειδή αναλγητικά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνιμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, π.χ. παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη.

#### *Γκαμπαπεντίνη*

Οι ασθενείς πρέπει να προετοιμάζονται με 10 mg/kg/ημέρα, ξεκινώντας 3 ημέρες πριν από την έγχυση της διουτουξιμάμπης βήτα. Η ημερήσια δόση γκαμπαπεντίνης αυξάνεται σε 2×10 mg/kg/ημέρα από του στόματος την επόμενη ημέρα και σε 3×10 mg/kg/ημέρα από του στόματος την ημέρα πριν από την έναρξη της έγχυσης διουτουξιμάμπης βήτα και έπειτα. Η μέγιστη μονή δόση γκαμπαπεντίνης είναι 300 mg. Αυτό το δοσολογικό πρόγραμμα πρέπει να τηρείται για όσο χρόνο απαιτείται από τον ασθενή. Η από του στόματος χορηγούμενη γκαμπαπεντίνη πρέπει να μειώνεται σταδιακά μετά τη σταδιακή διακοπή της ενδοφλέβιας έγχυσης μορφίνης, το αργότερο μετά τη διακοπή της θεραπείας με έγχυση διουτουξιμάμπης βήτα.

#### *Οπιοειδή*

Η θεραπεία με οπιοειδή είναι συνήθης με τη διουτουξιμάμπη βήτα. Την πρώτη ημέρα και τον πρώτο κύκλο της έγχυσης απαιτείται, συνήθως, υψηλότερη δόση απ' ό,τι τις μεταγενέστερες ημέρες και τους μεταγενέστερους κύκλους.

- Πριν από την έναρξη της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης μορφίνης, πρέπει να ξεκινήσει ταχεία έγχυση (bolus) μορφίνης 0,02 έως 0,05 mg/kg/ώρα, 2 ώρες πριν από την έγχυση της διουτουξιμάμπης βήτα.
- Στη συνέχεια, συνιστάται δοσολογικός ρυθμός 0,03 mg/kg/ώρα ταυτόχρονα με έγχυση διουτουξιμάμπης βήτα.
- Με ημερήσιες εγχύσεις διουτουξιμάμπης βήτα, η έγχυση της μορφίνης πρέπει να συνεχίζεται με μειωμένο ρυθμό (π.χ. 0,01 mg/kg/h) για 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της διουτουξιμάμπης βήτα.
- Με συνεχή έγχυση, ως απόκριση στην αντίληψη του άλγους από τον ασθενή, ενδέχεται να είναι δυνατή η σταδιακή διακοπή της μορφίνης σε διάστημα 5 ημερών μέσω της προοδευτικής μείωσης του δοσολογικού ρυθμού (π.χ. σε 0,02 mg/kg/ώρα, 0,01 mg/kg/ώρα, 0,005 mg/kg/ώρα).

- Εάν απαιτείται συνεχής έγχυση μορφίνης για περισσότερες από 5 ημέρες, η θεραπεία πρέπει σταδιακά να μειώνεται κατά 20% ανά ημέρα, μετά την τελευταία ημέρα της έγχυσης της διουτουξιμάμπης βήτα.

Μετά τη σταδιακή διακοπή της ενδοφλέβιας μορφίνης, σε περίπτωση νευροπαθητικού άλγους βαριάς μορφής, μπορεί κατ' απαίτηση να χορηγηθεί από του στόματος θειική μορφίνη (0,2 έως 0,4 mg/kg κάθε 4 έως 6 ώρες). Για μέτριο νευροπαθητικό άλγος, μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος τραμαδόλη.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Παρά τη χρήση προνάρκωσης, ενδέχεται να εμφανιστούν βαριές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, όπως σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS), αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η εμφάνιση βαριών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (όπως CRS) απαιτεί την άμεση διακοπή της θεραπείας με διουτουξιμάμπη βήτα και μπορεί να καθιστά απαραίτητη την επείγουσα αντιμετώπισή τους.

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών εκδηλώνεται συχνά εντός λεπτών έως ωρών από την έναρξη της πρώτης έγχυσης και χαρακτηρίζεται από συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετό, υπόταση και κνίδωση.

Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις ενδέχεται να εμφανιστούν εντός λίγων λεπτών από την πρώτη έγχυση διουτουξιμάμπης βήτα και συνδέονται συχνά με βρογχόσπασμο και κνίδωση.

#### Προνάρκωση

Η προνάρκωση με αντισταμινικά (π.χ. διφαινυδραμίνη) πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση περίπου 20 λεπτά πριν από την έναρξη κάθε έγχυσης διουτουξιμάμπης βήτα. Συνιστάται η επανάληψη της χορήγησης των αντισταμινικών κάθε 4 έως 6 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες, κατά τη διάρκεια της έγχυσης διουτουξιμάμπης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για αναφυλαξία και αλλεργικές αντιδράσεις, ιδίως κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δευτέρου κύκλου θεραπείας.

#### Θεραπεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Τα ενδοφλέβια αντισταμινικά, η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και η πρεδνιζολόνη για ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα δίπλα στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της χορήγησης διουτουξιμάμπης βήτα για τη διαχείριση των απειλητικών για τη ζωή αλλεργικών αντιδράσεων. Συνιστάται η θεραπεία αυτών των αντιδράσεων να περιλαμβάνει χορήγηση πρεδνιζολόνης με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση και επινεφρίνης με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 έως 5 λεπτά, όπως απαιτείται, ανάλογα με την κλινική απόκριση. Στην περίπτωση βρογχικής και/ή πνευμονικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συνιστάται η πραγματοποίηση εισπνοών επινεφρίνης (αδρεναλίνης) και η επανάληψή τους κάθε 2 ώρες, ανάλογα με την κλινική απόκριση.

#### Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (CLS)

Το CLS χαρακτηρίζεται από την απώλεια του αγγειακού τόνου και την εξαγγείωση των πρωτεϊνών και του υγρού του πλάσματος στον εξωαγγειακό χώρο. Το CLS εκδηλώνεται συνήθως εντός ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ τα κλινικά συμπτώματα (δηλ. υπόταση, ταχυκαρδία) αναφέρεται ότι εμφανίζονται μετά από 2 έως 12 ώρες. Απαιτείται η προσεκτική παρακολούθηση της κυκλοφορικής και αναπνευστικής λειτουργίας.

#### Νευρολογικές διαταραχές του οφθαλμού

Ενδέχεται να εμφανιστούν οφθαλμικές διαταραχές, επειδή η διουτουξιμάμπη βήτα δεσμεύεται στα κύτταρα του οπτικού νεύρου. Δεν είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης στην περίπτωση της εξασθενημένης οπτικής προσαρμογής η οποία μπορεί να διορθωθεί με γυαλιά, για όσο διάστημα κρίνεται ανεκτή.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική τοξικότητα Βαθμού 3 (δηλ. μερική απώλεια όρασης ανά κλίμακα τοξικότητας). Σε περίπτωση οφθαλμικών προβλημάτων, οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται αμέσως σε οφθαλμίατρο.

### Περιφερική νευροπάθεια

Έχει αναφερθεί περιστασιακά η εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας από τη χρήση του Qarziba. Τα περιστατικά κινητικής ή αισθητηριακής νευροπάθειας διάρκειας άνω των 4 ημερών πρέπει να αξιολογούνται και πρέπει να αποκλείονται οι μη φλεγμονώδεις αιτίες, όπως η πρόοδος της νόσου, λοιμώξεις, μεταβολικά σύνδρομα και η συγχορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που παρουσιάζουν οποιαδήποτε αντικειμενική παρατεταμένη αδυναμία η οποία μπορεί να οφείλεται στη χορήγηση δινουτουξιμάμπης βήτα. Όσον αφορά τους ασθενείς με μέτρια (Βαθμού 2) νευροπάθεια (κινητική και ενδεχομένως και αισθητηριακή), η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και μπορεί να ξαναρχίσει μετά την υποχώρηση των νευρολογικών συμπτωμάτων.

### Κεντρική νευροτοξικότητα

Έχει αναφερθεί κεντρική νευροτοξικότητα μετά τη θεραπεία με Qarziba. Εάν εμφανιστεί κεντρική νευροτοξικότητα, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής να λάβει συμπτωματική θεραπεία. Άλλοι επιδραστικοί παράγοντες όπως η ενεργή λοίμωξη, η μεταστατική εξάπλωση του νευροβλαστώματος στο ΚΝΣ και η συγχορήγηση νευροτοξικών φαρμάκων θα πρέπει να αποκλειστούν.

Η θεραπεία με δινουτουξιμάμπη βήτα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα μετά την εμφάνιση νευροτοξικότητας βαριάς μορφής που περιλαμβάνει την κεντρική νευροτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 με σημαντικό παρατεταμένο νευρολογικό έλλειμμα χωρίς ανιχνεύσιμο λόγο, την υποτροπιάζουσα νευροτοξικότητα βαθμού 1-3 ή/και το μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα και όλους τους βαθμούς του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας και της εγκάρσιας μυελίτιδας.

### Συστηματικές λοιμώξεις

Οι ασθενείς ενδέχεται να είναι ανοσοκατεσταλμένοι ως αποτέλεσμα προηγούμενων θεραπειών. Επειδή συνήθως έχουν επιτόπιο κεντρικό φλεβοκαθετήρα, διατρέχουν τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματική λοίμωξης. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν ενδείξεις συστηματικής λοίμωξης και οποιαδήποτε προσδιορισμένη λοίμωξη πρέπει να τίθεται υπό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### Αιματολογικές τοξικότητες

Έχει αναφερθεί η εμφάνιση αιματολογικών τοξικοτήτων με το Qarziba, όπως ερυθροπενία, θρομβοπενία ή ουδετεροπενία. Για τις αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 4, οι οποίες βελτιώνονται τουλάχιστον σε Βαθμού 2 ή στις τιμές αναφοράς μέχρι την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπείας, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.

### Εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα

Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Ο κίνδυνος έμμεσης μείωσης της δράσης του CYP λόγω των υψηλότερων επιπέδων TNF-α και IL-6 και, κατά συνέπεια, αλληλεπίδρασης με ταυτόχρονα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

### Κορτικοστεροειδή

Λόγω της ανοσοκατασταλτικής τους δράσης, η ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν συνιστάται εντός των 2 εβδομάδων πριν από τον πρώτο κύκλο θεραπείας έως 1 εβδομάδα μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας με δινουτουξιμάμπη βήτα, εκτός των απειλητικών για τη ζωή παθήσεων.

### Εμβολιασμοί

Οι εμβολιασμοί πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της χορήγησης της δινουτουξιμάμπης βήτα έως 10 εβδομάδες μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας, λόγω της προκαλούμενης ανοσοδιέγερσης καθ' όλη την περίοδο χορήγησης της δινουτουξιμάμπης βήτα και του πιθανού κινδύνου σπάνιων νευρολογικών τοξικοτήτων.

#### Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Η ταυτόχρονη χρήση ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών δεν συνιστάται, επειδή ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων που εξαρτώνται από τη δινουτουξιμάμπη βήτα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ικανότητα πρόκλησης τερατογενέσεων ή την εμβρυοτοξικότητα. Ο στόχος της δινουτουξιμάμπης βήτα (GD2) εκφράζεται στους νευρωνικούς ιστούς, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, και μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα. Συνεπώς, το Qarziba μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες.

Το Qarziba δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις θηλάζουσες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν η δινουτουξιμάμπη βήτα απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Qarziba και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

##### Γονιμότητα

Η επίδραση της δινουτουξιμάμπης βήτα στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν είναι γνωστή. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα κατά τις μελέτες τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια και μακάκους cynomolgus.

Το Qarziba δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Συνιστάται η χρήση αντισύλληψης από τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με δινουτουξιμάμπη βήτα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η δινουτουξιμάμπη βήτα έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς δεν πρέπει να χειρίζονται ή να οδηγούν μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δινουτουξιμάμπη βήτα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Η ασφάλεια της δινουτουξιμάμπης βήτα αξιολογήθηκε σε 628 ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου και υποτροπιάζον/ανθεκτικό σε θεραπεία νευροβλάστωμα, οι οποίοι το έλαβαν υπό μορφή συνεχούς έγχυσης (212) ή επαναλαμβανόμενων ημερήσιων εγχύσεων (416). Συνδυάστηκε με 13-cis ρετινοϊκό οξύ στους περισσότερους ασθενείς και με IL-2 σε 307 ασθενείς.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η πυρεξία (88%) και το άλγος (77%) το οποίο εμφανίστηκε παρά την αναλγητική θεραπεία. Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υπερευαισθησία (74.1%), ο έμετος (57%), η διάρροια (51%), το σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (40%), η αναιμία (72,3%), η ουδετεροπενία (52%), η θρομβοπενία (49,6%) και η υπόταση (42.2%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα και συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανάλογα με την ταξινόμηση κατηγορίας/οργανικού συστήματος κατά MedDRA και με τη συχνότητα εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) και όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά συνάδει με τις αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικές



δοκιμές.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Όχι συχνές</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη (όπως πνευμονία, δερματική λοίμωξη, λοίμωξη από ερπητοϊό, μυελίτιδα, εγκεφαλομυελίτιδα), λοίμωξη που σχετίζεται με τη συσκευή	σήψη	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	λεμφοπενία	διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών	αναφυλακτική αντίδραση	ορονοσία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	κατακράτηση υγρών	μειωμένη όρεξη, υπολευκωματιναιμία, υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησιαμία, υπασβεστιαμία, αφυδάτωση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		διέγερση, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια, επιληπτική κρίση, παραισθησία, ζάλη, τρόμος	αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Οφθαλμικές διαταραχές	μυδρίαση, τονική κόρη, οφθαλμικό οίδημα (στο βλέφαρο, περικογχικό)	οφθαλμοπληγία, οίδημα οπτικής θηλής, διαταραχή προσαρμογής, θαμπή όραση, φωτοφοβία	
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, περικαρδιακή συλλογή υγρού	
Αγγειακές διαταραχές	υπόταση, σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής	υπέρταση	υπογκαιμική καταπληξία, φλεβοαποφρακτική νόσος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Υποξία, βήχας	βρογχόσπασμος, δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική διήθηση, πνευμονικό οίδημα, υπεζωκοτική συλλογή,	

		ταχύπνοια, λαρυγγόσπασμος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα	ναυτία, οίδημα χειλέων, ασκίτης, κοιλιακή διάταση, ειλεός, ξηρά χείλη	εντεροκολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			ηπατοκυτταρικό τραύμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	δερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής), ερύθημα, ξηροδερμία, υπεριδρωσία, πετέχειες, αντίδραση φωτοευαισθησίας	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		μυϊκοί σπασμοί	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		ολιγουρία, κατακράτηση ούρων, υπερφωσφατουρία, αιματοουρία, πρωτεϊνουρία	νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία, ρίγη, άλγος*, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου	αντίδραση στην περιοχή της ένεσης	
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένο βάρος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένη γ- γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, υπερτριγλυκεριδαιμία, παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, παρατεταμένος χρόνος θρομβίνης	

\* περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, άλγος άκρου, άλγος στοματοφάρυγγα και οσφυαλγία που αναφέρθηκαν σε >10% των ασθενών. Επίσης, άλλοι κοινοί τύποι άλγους που αναφέρθηκαν ήταν η αρθραλγία, το άλγος της θέσης ένεσης, το μυοσκελετικό άλγος, το οστικό άλγος, το θωρακικό άλγος και η αυχεναλγία.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Υπερευαισθησία*

Στις πιο συχνές αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνονταν η υπόταση (42.2%), η κνίδωση (15%) και ο βρογχόσπασμος (5.3%). Επίσης, αναφέρθηκε η εμφάνιση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκινών στο 32% των ασθενών. Σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 3,5% των ασθενών.

### *Άλγος*

Το άλγος εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης της διουτουξιμάμπης βήτα και μειώνεται κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας. Ως επί το πλείστον, οι ασθενείς ανέφεραν κοιλιακό άλγος, άλγος άκρων, οσφυαλγία, θωρακικό άλγος ή αρθραλγία.

### *Σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής (CLS)*

Συνολικά, το 10% των περιστατικών CLS ήταν βαριάς μορφής (βαθμός 3-4) και η συχνότητα εμφάνισής τους μειώθηκε κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας.

### *Οφθαλμικά προβλήματα*

Σε αυτά περιλαμβάνονταν η εξασθενημένη οπτική προσαρμογή η οποία μπορεί να διορθωθεί με γυαλιά, καθώς και η μυδρίαση (10.7%), το περικογχικό οίδημα και το οίδημα βλεφάρου (7,1%), η θαμπή όραση (3%) ή η φωτοφοβία (3%), τα οποία ήταν συνήθως αναστρέψιμα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης, αναφέρθηκαν οφθαλμικές διαταραχές βαριάς μορφής, όπως οφθαλμοπληγία (2%) και οπτική ατροφία.

### *Περιφερική νευροπάθεια*

Αναφέρθηκαν τόσο κινητικές όσο και αισθητηριακές περιφερικές νευροπάθειες, συνολικά στο 9% των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν βαθμού 1-2 και υποχώρησαν.

### *Κεντρική νευροτοξικότητα*

Έχουν ληφθεί αναφορές κεντρικής νευροτοξικότητας και νευροτοξικότητας βαριάς μορφής, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (0,7%) και των επιληπτικών κρίσεων (1,7%).

### *Εικόνα ασφάλειας με και χωρίς IL-2*

Ο συνδυασμός Qarziba με IL-2 αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τη χορήγηση του Qarziba χωρίς IL-2, ιδίως όσον αφορά την πυρεξία (92% έναντι 79%), το CLS (50% έναντι 25%), το άλγος που σχετίζεται με τη διουτουξιμάμπη βήτα (75% έναντι 63%), την υπόταση (43% έναντι 26%) και την περιφερική νευροπάθεια (14% έναντι 7%), αντίστοιχα.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας διουτουξιμάμπης βήτα.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να λαμβάνουν υποστηρικτική φροντίδα, κατά περίπτωση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FX06

#### Μηχανισμός δράσης

Η δινουτουξιμάμπη βήτα είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που κατευθύνεται ειδικά κατά του υδατανθρακικού τμήματος του διασialogαγγλιοσιδίου 2 (GD2), το οποίο υπερεκφράζεται στα κύτταρα του νευροβλαστώματος.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι η δινουτουξιμάμπη βήτα δεσμεύεται στις κυτταρικές σειρές του νευροβλαστώματος που είναι γνωστό ότι εκφράζουν το GD2 και ότι επάγει τόσο την κυτταροτοξικότητα την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (complement dependent cytotoxicity, CDC) όσο και την εξαρτώμενη από αντίσωμα και μεσολαβούμενη από κύτταρα κυτταροτοξικότητα (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Παρουσία ανθρώπινων κυττάρων-τελεστών, συμπεριλαμβανομένων των μονοπύρηνων του περιφερικού αίματος και κοκκιοκυττάρων από υγιείς δότες, η δινουτουξιμάμπη βήτα βρέθηκε να μεσολαβεί προκαλώντας τη λύση κυτταρικών σειρών ανθρώπινου νευροβλαστώματος και μελανώματος, κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, μελέτες *in vivo* κατέδειξαν ότι η δινουτουξιμάμπη βήτα μπορεί να καταστείλει τη μετάσταση στο ήπαρ σε ένα συγγενές μοντέλο μετάστασης στο ήπαρ σε ποντικούς.

Η νευροτοξικότητα που συνδέεται με τη δινουτουξιμάμπη βήτα οφείλεται πιθανώς στην επαγωγή μηχανικής αλλοδυνίας, η οποία μπορεί να προκαλείται μέσω της αντίδρασης δινουτουξιμάμπης βήτα με το αντιγόνο GD2, το οποίο εντοπίζεται στην επιφάνεια περιφερικών νευρικών ινών και μυελίνης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της δινουτουξιμάμπης βήτα αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή για τη σύγκριση της χορήγησης δινουτουξιμάμπης βήτα με ή χωρίς IL-2 στη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου και σε δύο μελέτες μονού σκέλους σε περιβάλλον υποτροπής/ανθεκτικότητας σε θεραπεία.

#### *Υποτροπιάζοντες και ανθεκτικοί σε θεραπεία ασθενείς*

Σε ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης (μελέτη 1), 54 ασθενείς έλαβαν 10 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα δινουτουξιμάμπης βήτα, λαμβανομένης μέσω συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 10 ημερών σε κύκλο θεραπείας 5-εβδομάδων, ταυτόχρονα με υποδόρια IL-2 (6x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/ημέρα χορηγούμενης τις ημέρες 1-5 και 8-12 κάθε κύκλου) και κατόπιν με από του στόματος θεραπεία 13-cis-RA (160 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 14 ημέρες ανά κύκλο). Το ίδιο θεραπευτικό σχήμα χρησιμοποιήθηκε σε μια μελέτη Φάσεως II (μελέτη 2), στην οποία εντάχθηκαν 44 ασθενείς.

Συνολικά, οι 98 αυτοί ασθενείς είχαν πρωτοπαθές νευροβλάστωμα ανθεκτικό σε θεραπεία (40) ή υποτροπιάζον νευροβλάστωμα (49), ενώ μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής εντάχθηκαν στη μελέτη επιπλέον 9 ασθενείς. Οι ασθενείς ήταν 61 αγόρια και 37 κορίτσια, ηλικίας 1 έως 26 ετών (μέση ηλικία 5 έτη). Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αρχική διάγνωση της νόσου σταδίου 4 κατά INSS χωρίς ενίσχυση του MYCN (το 16% των ασθενών είχε όγκους ενισχυμένου MYCN και για το 14% των ασθενών έλειπαν αυτές οι πληροφορίες). Οι περισσότεροι ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο εντάχθηκαν μετά την πρώτη υποτροπή και ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση έως την πρώτη υποτροπή ήταν περίπου 14 μήνες. Η θεραπεία της νόσου πριν από την ανοσοθεραπεία περιλάμβανε σχήμα εντατικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενο από μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων (ASCT), ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση. Κατά την έναρξη της μελέτης, 72 ασθενείς είχαν μετρήσιμη νόσο και 26 ασθενείς είχαν μη ανιχνεύσιμη νόσο.

Τα ποσοστά επιβίωσης (ελεύθερη συμβάντων επιβίωση, συνολική επιβίωση) παρουσιάζονται ανάλογα με τον τύπο της νόσου στον Πίνακα 1. Το συνολικό ποσοστό απόκρισης (πλήρης απόκριση συν μερική απόκριση) σε ασθενείς με ενδείξεις της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 36% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (25, 48)] και ήταν ευνοϊκότερο για τους ασθενείς με ανθεκτική σε θεραπεία νόσο [41% (23, 57)] σε σύγκριση με τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο [29% (15, 46)].

Πίνακας 1: Ποσοστά ελεύθερης συμβάντων επιβίωσης (EFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) σε υποτροπιάζοντες και ανθεκτικούς σε θεραπεία ασθενείς

		<b>Μελέτη 1 N=29</b>	<b>Μελέτη 2 N=19</b>	<b>Μελέτη 1 N=15</b>	<b>Μελέτη 2 N=25</b>
		<b>Υποτροπιάζοντες ασθενείς</b>		<b>Ανθεκτική σε θεραπεία ασθενείς</b>	
EFS	1 έτος	45%	42%	58%	60%
	2 έτη	31%	37%	29%	56%
OS	1 έτος	90%	74%	93%	100%
	2 έτη	69%	42%	70%	78%

*Ασθενείς πρώτης γραμμής που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων*

Οι ασθενείς με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου εντάχθηκαν στη μελέτη 3, αφότου υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία εφόδου και πέτυχαν τουλάχιστον μερική απόκριση, ενώ στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε μυελοεκαθαριστική θεραπεία και σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Οι ασθενείς με προοδευτική νόσο αποκλείστηκαν. Η δινουτουξιμάμπη βήτα χορηγήθηκε σε δόση 20 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα σε 5 διαδοχικές ημέρες, λαμβανομένη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 8 ωρών σε κύκλο θεραπείας 5 -εβδομάδων, και συνδυάστηκε με 13-cis-RA μαζί με ή χωρίς επιπλέον υποδόρια χορηγούμενη IL-2 στις ίδιες δοσολογίες όπως στις προηγούμενες μελέτες.

Συνολικά 370 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία. Από αυτούς το 64% ήταν αγόρια και το 36% ήταν κορίτσια με μέση ηλικία τα 3 έτη (0,6 έως 20). Το 89% των ασθενών είχε όγκο σταδίου 4 κατά INSS, ενώ αναφέρθηκε ενίσχυση του MYCN στο 44% των περιστατικών. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η EFS για 3 έτη και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η OS. Τα ποσοστά EFS και OS παρουσιάζονται στους Πίνακες 2 και 3 σύμφωνα με τις ενδείξεις της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

Όσον αφορά τους ασθενείς χωρίς ενδείξεις νόσου κατά την έναρξη της μελέτης, η προσθήκη IL-2 δεν βελτίωσε την EFS και την OS.

Πίνακας 2: Ποσοστά ελεύθερης συμβάντων επιβίωσης (EFS) και συνολικής επιβίωσης OS) [95% διάστημα εμπιστοσύνης) σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις νόσου κατά την έναρξη της μελέτης (πλήρης απόκριση στην αρχική θεραπεία)

<b>Αποτελεσματικότητα</b>	<b>χωρίς IL2 N=104</b>			<b>με IL-2 N=107</b>		
	<b>1 έτος</b>	<b>2 έτος</b>	<b>3 έτος</b>	<b>1 έτος</b>	<b>2 έτος</b>	<b>3 έτος</b>
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]

Πίνακας 3: Ποσοστά ελεύθερης συμβάντων επιβίωσης (EFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) [95% διάστημα εμπιστοσύνης] σε ασθενείς με ενδείξεις νόσου κατά την έναρξη της μελέτης (μη πλήρης απόκριση στην αρχική θεραπεία)

Αποτελεσματικότητα	χωρίς Π2 N=73			με Π-2 N=76		
	1 έτος	2 έτος	3 έτος	1 έτος	2 έτος	3 έτος
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]

#### Ανοσογονικότητα

Σε 3 κλινικές μελέτες, η εμφάνιση ADA ήταν 57,1% (112/196) σε ασθενείς οι οποίοι κατηγοριοποιούνταν ως θετικοί σε ADA με βάση το ότι είχαν τουλάχιστον μία μετρήσιμη απόκριση ADA κατά την πορεία της θεραπείας. Εξουδετερωτική δραστηριότητα αντισωμάτων παρατηρήθηκε στο 63,5% (54/85) των θετικών σε ADA ασθενών σε 2 μελέτες. Υπήρχε μια συνολική τάση χαμηλότερης συγκέντρωσης της διουτουξιμάμπης βήτα παράλληλα με την αύξηση του τίτλου των ADA (χαμηλός, μεσαίος και υψηλός). Στο 16,8% των ασθενών (33/196) με υψηλό τίτλο ADA, η μείωση στη συγκέντρωση της διουτουξιμάμπης βήτα είχε αντίκτυπο στις φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί ποσοτική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των ADA και του αντίκτυπου στην αποτελεσματικότητα.

Δεν παρατηρήθηκαν σαφείς συσχετίσεις μεταξύ της απόκρισης ADA και των σχετικών επιλεγμένων συμβάντων ασφάλειας.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, δεν υπάρχει λόγος προσαρμογής ή διακοπής της θεραπείας βάσει των μετρούμενων αποκρίσεων ADA.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Qaziba σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο νευροβλάστωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η διουτουξιμάμπη βήτα έχει διερευνηθεί με χρήση βραχυχρόνιων εγχύσεων (STI – πέντε ημέρες εγχύσεων διάρκειας οκτώ ωρών στα 20 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα) και μακροχρόνιων εγχύσεων (LTI – δέκα ημέρες συνεχούς έγχυσης στα 100 mg/m<sup>2</sup>).

#### Απορρόφηση

Η διουτουξιμάμπη βήτα χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Η μέγιστη συγκέντρωση (μέση τιμή [± SD]) στο τέλος της μακροχρόνιας έγχυσης ήταν 11,2 (± 3,3) mg/l. Άλλες οδοί χορήγησης δεν έχουν διερευνηθεί.

#### Κατανομή

Η εκτίμηση μέσης τιμής (± SD) πληθυσμού για τον όγκο κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα ήταν 2,04 (± 1,05) l και για τον όγκο κατανομής στο περιφερειακό διαμέρισμα ήταν 2,65 (± 1,01) l.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της διουτουξιμάμπης βήτα δεν έχει διερευνηθεί. Ως πρωτεΐνη, η διουτουξιμάμπη βήτα αναμένεται να μεταβολίζεται σε μικρά πεπτίδια και επιμέρους αμινοξέα από πανταχού παρόντα πρωτεολυτικά ένζυμα.

### Αποβολή

Η κάθαρση μετά τις LTI ήταν  $0,72 (\pm 0,24) \text{ l/d/m}^2$ . Ο λόγος συσσώρευσης για τη  $C_{\max}$  ήταν  $1,13 (\pm 0,54)$  μετά από 5 κύκλους LTI (μέση τιμή  $[\pm \text{SD}]$ ). Ο φαινόμενος  $t_{1/2}$  αποβολής τελικής φάσης ήταν  $8,7 (\pm 2,6)$  ημέρες (μέση τιμή  $[\pm \text{SD}]$ ). Η κάθαρση της διουτουξιμάμπης βήτα αυξήθηκε παρουσία υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου ανεξάρτητα από την εξουδετερωτική δραστηριότητα. (Βλ. «Ανοσογονικότητα» στην παράγραφο 5.1).

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι διαφοροποιήσεις στη δόση της πρώτης έγχυσης στη μελέτη 2 φανέρωσαν αναλογική με τη δόση αύξηση στην έκθεση ( $AUC_{\infty}$ ) έως τη συνιστώμενη δόση των  $100 \text{ mg/m}^2$  ανά κύκλο για 10 ημέρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 1 έως 27 έτη (διάμεση τιμή 6 έτη). Το σωματικό βάρος κυμαινόταν από 9 έως  $75 \text{ kg}$  (διάμεση τιμή  $18,5 \text{ kg}$ ) και το εμβαδόν επιφάνειας σώματος κυμαινόταν από  $0,44$  έως  $1,94 \text{ m}^2$  (διάμεση τιμή  $0,75 \text{ m}^2$ ). Αναπτύχθηκε ένα μοντέλο ΦΚ πληθυσμού δύο διαμερισμάτων με αποβολή πρώτης τάξης από το κεντρικό διαμέρισμα, με χρήση των δεδομένων από 224 ασθενείς σε τέσσερις μελέτες (STI 30 ασθενείς, LTI 194 ασθενείς). Οι παράμετροι όγκου και κάθαρσης αυξάνονταν εντός του αντίστοιχου εύρους παράλληλα με τον αυξανόμενο βαθμό σωματικής διάπλασης. Το σωματικό βάρος και ο τίτλος ADA ήταν συμμεταβλητές για την κάθαρση, ενώ το σωματικό βάρος, η ηλικία και η συγχορήγηση IL2 ήταν συμμεταβλητές για τον όγκο κατανομής.

### Ηλικία

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν συγκρίσιμη έκθεση στη διουτουξιμάμπη βήτα σε ασθενείς όλων των ηλικιών που μελετήθηκαν, όταν τους χορηγήθηκαν  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Φύλο

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με 89 γυναίκες (40%) και 135 άνδρες (60%) ασθενείς δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της διουτουξιμάμπης βήτα.

### Φυλή

Καθώς ο πληθυσμός της ανάλυσης ΦΚ ήταν κατά κύριο λόγο καυκάσιας φυλής (92,9%), η φυλή δεν εξετάστηκε επίσημα ως δυνητική συμμεταβλητή της ΦΚ.

### Βάρος

Η δοσολογία με βάση το εμβαδόν επιφάνειας σώματος παρέχει συνεπή έκθεση μεταξύ των πληθυσμών.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική λειτουργία δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιλάμβαναν ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με  $ALT > 3 \times ULN$  είχαν συγκρίσιμη φαρμακοκινητική με τους ασθενείς με  $ALT \leq 3 \times ULN$ .

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Γενική τοξικολογία

Η διουτουξιμάμπη βήτα χορηγήθηκε σε αρσενικά και θηλυκά νεαρά ινδικά χοιρίδια, καθώς και σε αρσενικούς και θηλυκούς μακάκους cynomolgus, ως σχήματα επαναλαμβανόμενης δόσης τα οποία υπερέβαιναν τη συνιστώμενη κλινική δόση. Τα αξιοσημείωτα ευρήματα περιλάμβαναν μεταβολές (μείωση) του βάρους του θύμου αδένος καθώς και μεταβολές στον μυελό των οστών (ατροφία που επηρεάζει μυελοειδείς και ερυθροειδείς πρόδρομες κυτταρικές σειρές). Οι μεταβολές του μυελού των οστών ήταν ήπιες έως βαριές και υποχώρησαν μετά τη διακοπή της δοσολογίας. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στις καρδιαγγειακές λειτουργίες (ΗΚΓ, αρτηριακή πίεση) των μακάκων.

#### Λοιπά

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μη κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του ενδεχομένου η διουτουξιμάμπη βήτα να προκαλεί καρκινογένεση, γονοτοξικότητα ή αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα. Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ινδικά χοιρίδια και μακάκους cynomolgus, δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις από τη διουτουξιμάμπη βήτα στα αναπαραγωγικά όργανα σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη  
Σακχαρόζη  
Πολυσορβάτη 20  
Ύδωρ για ενέσιμα  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

#### Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχτεί

4 έτη

#### Αραιωμένο διάλυμα (διάλυμα προς έγχυση)

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως και 48 ώρες στους 25 °C (σύριγγα 50 mL) και για έως και 7 ημέρες στους 37 °C (σάκος έγχυσης 250 mL), μετά από αθροιστική φύλαξη στο ψυγείο (2 °C – 8 °C) για 72 ώρες (βλ. παράγραφο 6.6).

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν αναμένεται να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός αν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα άσηπτες συνθήκες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.



## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάφανο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (6 mL) με πώμα ελαστικού αλοβουτυλίου και με αποσπώμενο καπάκι από αλουμίνιο, που περιέχει ελάχιστο εκχυλίσσιμο όγκο συμπυκνώματος 4,5 mL για διάλυμα προς έγχυση.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα δεν πρέπει να εκτίθεται άμεσα στο ηλιακό φως ή σε θερμότητα.

Η ειδική για κάθε ασθενή ημερήσια δόση του Qarziba υπολογίζεται με βάση το εμβαδόν επιφάνειας σώματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Qarziba πρέπει να αραιώνεται υπό άσηπτες συνθήκες στην ειδική για κάθε ασθενή συγκέντρωση/δόση με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), το οποίο περιέχει 1% ανθράκινης λευκοματίνης (π.χ. 5 mL ανθράκινης λευκοματίνης 20% ανά 100 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου).

Για συνεχείς εγχύσεις, μπορεί να παρασκευάζεται καινούριο διάλυμα προς έγχυση σε ημερήσια βάση ή να παρασκευάζεται επαρκής ποσότητα για έως 5 ημέρες συνεχούς έγχυσης. Η ημερήσια δόση είναι 10 mg/m<sup>2</sup>. Η ποσότητα διαλύματος προς έγχυση ανά ημέρα (εντός ενός κύκλου θεραπείας 10 διαδοχικών ημερών) πρέπει να είναι 48 mL, με 240 mL για δόση 5 ημερών. Συνιστάται η παρασκευή 50 mL διαλύματος σε σύριγγα 50 mL ή η παρασκευή 250 mL σε σάκο έγχυσης κατάλληλο για τη χρησιμοποιούμενη αντλία έγχυσης, δηλ. υπερπλήρωση κατά 2 mL (σύριγγα) ή κατά 10 mL (σάκος έγχυσης) για να υπάρχει περιθώριο για νεκρούς όγκους από τα συστήματα έγχυσης.

Για ημερήσια επαναλαμβανόμενες εγχύσεις 8 ωρών, η ημερήσια δόση είναι 20 mg/m<sup>2</sup> και η υπολογισμένη δόση πρέπει να αραιώνεται σε 100 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που περιέχει 1% ανθράκινης λευκοματίνης.

Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω περιφερικής ή κεντρικής ενδοφλέβιας γραμμής. Τυχόν άλλοι ενδοφλεβίως συγχωρηγούμενοι παράγοντες πρέπει να χορηγούνται μέσω ξεχωριστής γραμμής έγχυσης. Ο περιέκτης πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων, πριν από τη χορήγηση. Συνιστάται η χρήση ενός ενσωματωμένου στη γραμμή φίλτρου 0,22 μικρομέτρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Για συνεχείς εγχύσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάθε ιατροτεχνολογικό προϊόν κατάλληλο για έγχυση με ρυθμό 2 mL ανά ώρα, π.χ. αντλίες έγχυσης με σύριγγα/εγχυτήρες, ηλεκτρονικές κινητές αντλίες έγχυσης. Επισημαίνεται ότι οι ελαστομερείς αντλίες δεν κρίνονται κατάλληλες σε συνδυασμό με ενσωματωμένα στη γραμμή φίλτρα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1191/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Μαΐου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Ιανουάριος 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<MM/EEEE>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Ο ΚΑΚ υποχρεούται να υποβάλει τα αποτελέσματα μελέτης βασισμένης σε δεδομένα που προέρχονται από μητρώο ασθενών με νευροβλάστωμα υψηλού κινδύνου, προκειμένου να συλλεχθούν δεδομένα για το άλγος και την αντιμετώπισή του, τις επιπτώσεις στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς και για προβλήματα στην όραση. Επίσης θα εξεταστούν η μακροχρόνια εικόνα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.	Υποχρέωση υποβολής ετήσιων εκθέσεων
Για να αξιολογηθεί το επιπλέον αποτέλεσμα της PL-2 σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό σε θεραπεία νευροβλάστωμα, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης APN311-202v3.	31 Δεκεμβρίου 2021

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Qarziba 4,5 mg/mL συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση  
δινουτουξιμάμπη βήτα

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 mL συμπυκνώματος περιέχει 4,5 mg δινουτουξιμάμπης βήτα.  
Κάθε φιαλίδιο 4,5 mL περιέχει 20 mg δινουτουξιμάμπης βήτα.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβάτη 20, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
20 mg/4,5 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1191/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Qarziba

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: κωδικός προϊόντος

SN: αριθμός σειράς

NN: εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Qarziba 4,5 mg/mL συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση  
δινουτουζιμάμπη βήτα  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

20 mg/4,5 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Qarziba 4,5 mg/mL συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση δινουτουξιμάμπη βήτα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Qarziba και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Qarziba
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Qarziba
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Qarziba
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Qarziba και ποια είναι η χρήση του

Το Qarziba περιέχει δινουτουξιμάμπη βήτα, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα». Αυτά είναι πρωτεΐνες, οι οποίες αναγνωρίζουν ειδικά άλλες μοναδικές πρωτεΐνες στον οργανισμό και δεσμεύονται από αυτές. Η δινουτουξιμάμπη βήτα δεσμεύεται από το μόριο που είναι γνωστό ως δισιαλογαγγλιοσίδιο 2 (GD2), το οποίο υπάρχει στα καρκινικά κύτταρα, και κατ' αυτόν τον τρόπο ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού και επιτίθεται στα καρκινικά κύτταρα.

Το Qarziba **χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του νευροβλαστώματος** το οποίο παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης μετά από μια σειρά θεραπειών, στις οποίες περιλαμβάνεται η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων για την αναδόμηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νευροβλαστώματος το οποίο επανεμφανίστηκε (υποτροπιάζον) ή δεν κατέστη δυνατόν να αντιμετωπιστεί πλήρως με προηγούμενες θεραπείες.

Πριν από τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος νευροβλαστώματος, ο θεράπων ιατρός σας θα σταθεροποιήσει κάθε ενεργά εξελισσόμενη νόσο μέσω άλλων κατάλληλων μέτρων.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει επίσης αν είναι απαραίτητη η συγχορήγηση δευτέρου φαρμάκου, της ιντερλευκίνης-2, για τη θεραπεία του καρκίνου.

Το νευροβλάστωμα είναι ένας τύπος καρκίνου ο οποίος αναπτύσσεται από μη φυσιολογικά νευρικά κύτταρα του οργανισμού, ιδίως στους αδένες πάνω από τους νεφρούς. Είναι ένας από τους πιο συχνά εμφανιζόμενους καρκίνους στη βρεφική ηλικία.

Χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 12 μηνών και άνω

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Qarziba

### Μη χρησιμοποιήσετε το Qarziba:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη διουτυροξιμάμη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση οξείας βαθμού 3 ή 4, ή εκτεταμένης μακροχρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή  
Η εν λόγω νόσος είναι μια αντίδραση, στην οποία **τα κύτταρα του μεταμοσχευμένου ιστού επιτίθενται στα κύτταρα του δέκτη.**

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από τη λήψη του Qarziba, πρέπει να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της λειτουργίας του ήπατος, των πνευμόνων, των νεφρών και του μυελού των οστών.

Ενδέχεται να παρατηρήσετε τα ακόλουθα, όταν λάβετε για πρώτη φορά το Qarziba και κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας:

- **άλγος**  
Το άλγος είναι μία από πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Qarziba. Εμφανίζεται συνήθως στην έναρξη της έγχυσης. Ως εκ τούτου, ο γιατρός θα σας χορηγήσει κατάλληλη θεραπεία άλγους, η οποία ξεκινάει 3 ημέρες πριν από τη χρήση του Qarziba και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της χορήγησής του.
- **αλλεργικές αντιδράσεις ή άλλες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση**  
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, σε περίπτωση οποιουδήποτε είδους αντίδρασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτή, όπως:
  - πυρετός, ρίγος και/ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
  - δυσκολία στην αναπνοή
  - δερματικό εξάνθημα, κνίδωση.Κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Qarziba, θα λάβετε κατάλληλη θεραπεία για την πρόληψη αυτών των αντιδράσεων θα παρακολουθείτε στενά για αυτά τα συμπτώματα.
- **διαφυγή από μικρά αιμοφόρα αγγεία (σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής)**  
Η διαφυγή συστατικών του αίματος από μικρά αιμοφόρα αγγεία μπορεί να προκαλέσει ταχύ οίδημα των βραχιόνων, των κάτω άκρων και άλλων μερών του σώματος. Η ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης, η ζάλη και η δυσκολία στην αναπνοή είναι περαιτέρω σημεία.
- **οφθαλμικά προβλήματα**  
Ενδέχεται να παρατηρήσετε αλλαγές στην όρασή σας.
- **προβλήματα με τα νεύρα σας**  
Μπορεί να παρατηρήσετε μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή καύσο στα χέρια, στα πόδια, στα κάτω άκρα ή στους βραχίονες, μειωμένη αίσθηση ή αδυναμία κατά την κίνηση.
- **προβλήματα στον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (κεντρικό νευρικό σύστημα, ΚΝΣ)**  
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση οποιωνδήποτε συμπτωμάτων του ΚΝΣ, όπως: σημαντικό παρατεταμένο νευρολογικό έλλειμμα χωρίς προφανή λόγο, όπως μυϊκή αδυναμία ή απώλεια της μυϊκής δύναμης στα πόδια (ή τους βραχίονες), ή κινητικά προβλήματα ή ασυνήθιστες αισθήσεις και μούδιασμα. Επίμονη ή ξαφνική εκδήλωση πονοκεφάλου, ή σταδιακή απώλεια της μνήμης και της γνωστικής ικανότητας, μικρές μεταβολές της προσωπικότητας, αδυναμία συγκέντρωσης, λήθαργος και σταδιακή απώλεια συνείδησης.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα προβλήματα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας, εάν έχετε οποιοδήποτε από τα προβλήματα που αναφέρονται εδώ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η θεραπεία σας ίσως μπορεί να αρχίσει ξανά μετά από ένα διάλειμμα ή με πιο αργό ρυθμό, αλλά μερικές φορές μπορεί να χρειάζεται να σταματήσει εντελώς.

Ο γιατρός θα σας ζητήσει να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος και ενδεχομένως σε οφθαλμολογικές εξετάσεις, ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

### **Παιδιά**

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών, επειδή η εμπειρία από τη χρήση του σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα είναι ανεπαρκής.

### **Άλλα φάρμακα και Qarziba**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Μη χρησιμοποιείτε **φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα**, κατά το χρονικό διάστημα από 2 εβδομάδες πριν από την πρώτη δόση του Qarziba έως 1 εβδομάδα μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας, εκτός αν συνταγογραφήθηκαν από τον γιατρό σας. Παραδείγματα φαρμάκων που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι τα κορτικοστεροειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μείωση της φλεγμονής ή για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση.

Αποφεύγετε τους **εμβολιασμούς**, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Qarziba και για 10 εβδομάδες μετά.

### **Κόπση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού λάβετε Qarziba, εάν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία. Συνιστάται η χρήση αντισύλληψης για χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με Qarziba. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το Qarziba, μόνον εφόσον ο γιατρός σας κρίνει ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων για το έμβρυο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν θηλάζετε. Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Qarziba και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Qarziba προκαλεί αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μην εκτελείτε αυτές τις δραστηριότητες, εάν επηρεαστεί η ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Qarziba**

Η επίβλεψη της θεραπείας θα γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων. Θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, κατά την παραμονή σας στον νοσοκομείο. Χορηγείται σε μία από τις φλέβες σας (ενδοφλέβια έγχυση), συνήθως με χρήση ειδικών σωλήνων (καθετήρες) και αντλίας. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από αυτή, θα ελέγχετε τακτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση.

Το Qarziba θα σας χορηγηθεί σε πέντε κύκλους θεραπείας 35 ημερών και η έγχυση θα διαρκεί 5 ή 10 ημέρες στην αρχή κάθε κύκλου. Η συνιστώμενη δόση είναι **100 mg** δινουτουξιμάμπης βήτα **ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος ανά κύκλο θεραπείας**. Ο γιατρός θα υπολογίσει το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματός σας βάσει του ύψους και του βάρους σας.

Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι πρέπει να χορηγηθεί ταυτόχρονα ιντερλευκίνη-2, αυτή θα λαμβάνεται δύο φορές, μέσω υποδόριας ένεσης, κάθε φορά για 5 διαδοχικές ημέρες (πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Qarziba).

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές** (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ταχύ οίδημα των βραχιόνων, των κάτω άκρων και άλλων μερών του σώματος, ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης, ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή (σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής)
- άλγος στομάχου, λαιμού, θώρακα, προσώπου, χεριών, ποδιών, κάτω άκρων, βραχιόνων, ράχης, αυχένα, αρθρώσεων και μυών
- αλλεργικές αντιδράσεις και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών με συμπτώματα όπως οίδημα προσώπου ή λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη, κνίδωση, ταχύ ή αξιοσημείωτος καρδιακός παλμός, χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάνθημα, πυρετός ή ναυτία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές** (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός, ρίγη
- έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα
- φλεγμονή του στόματος και των χειλέων (στοματίτιδα)
- βήχας
- κνησμός, εξάνθημα
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένος καρδιακός παλμός
- έλλειψη οξυγόνου
- οίδημα ιστών (στο πρόσωπο, στα χείλη, γύρω από τους οφθαλμούς, στα κατώτερα άκρα)
- αυξημένο σωματικό βάρος
- λοίμωξη, ιδιαίτερα λοίμωξη που συνδέεται με τον καθετήρα που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση του φαρμάκου
- πονοκέφαλος
- διεσταλμένες κόρες ή μη φυσιολογικές αντιδράσεις των κορώνπαθολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος και ούρων (ερυθρά αιμοσφαίρια και άλλα συστατικά, ηπατική λειτουργία, νεφρική λειτουργία)

**Συχνές** (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα):

- απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις (σήψη)
- σπασμοί
- διέγερση, άγχος
- νευρικές διαταραχές στους βραχιόνες και/ή στα κάτω άκρα (με μη φυσιολογική αίσθηση ή αδυναμία), ζάλη, τρόμος, μυϊκοί σπασμοί
- παράλυση των οφθαλμικών μυών, θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως, οίδημα αμφιβληστροειδούς
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακό υγρό
- αναπνευστική ανεπάρκεια, υγρό στους πνεύμονες
- αιφνίδια στένωση των αεραγωγών (βρογχόσπασμος, λαρυγγόσπασμος), ταχεία αναπνοή
- μειωμένη όρεξη, ναυτία, κοιλιακή διάταση, συσσωρευση υγρού στην κοιλιακή κοιλότητα
- αντιδράσεις στην περιοχή της ένεσης, δερματικά προβλήματα όπως ερυθρότητα, ξηροδερμία, έκζεμα, υπερβολική εφίδρωση, αντίδραση στο φως
- αδυναμία διέλευσης των ούρων ή μειωμένη διέλευση του όγκου των ούρων

- μειωμένο σωματικό βάρος, απώλεια υγρών (αφυδάτωση)

**Όχι συχνές** (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα):

- καταπληξία λόγω του μειωμένου όγκου των σωματικών υγρών
- σχηματισμός θρόμβων αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία (διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη)
- τύπος αλλεργίας (ορονοσία) με πυρετό, εξάνθημα, φλεγμονή των αρθρώσεων
- εγκεφαλική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πονοκέφαλο, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια όρασης (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας)
- φλεγμονή του εντέρου, ηπατικό τραύμα
- νεφρική ανεπάρκεια
- πάθηση στην οποία ορισμένες μικρές φλέβες στο ήπαρ αποφράσσονται (φλεβοαποφρακτική νόσος)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Qarziba**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται στη συσκευασία.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μόλις ανοιχτεί, το Qarziba προορίζεται για άμεση χρήση.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Qarziba**

- Η δραστική ουσία είναι η διουτουξιμάμπη βήτα. 1 mL συμπυκνώματος περιέχει 4,5 mg διουτουξιμάμπης βήτα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg διουτουξιμάμπης βήτα σε 4,5 mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, σακχαρόζη, πολυσορβάτη 20, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).

### **Εμφάνιση του Qarziba και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Qarziba είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο υγρό, το οποίο παρέχεται σε διάφανο γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και σφράγισμα από αλουμίνιο.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.



- **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**  
Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW, Schiphol-Rijk  
Ολλανδία
- **Παρασκευαστής**  
Millmount Healthcare Ltd  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath  
K32 YD60  
Ιρλανδία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

#### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

---

#### Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Qarziba περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση και πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην εφαρμογή ογκολογικών θεραπειών. Πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας προετοιμασμένο να διαχειριστεί αλλεργικές αντιδράσεις βαριάς μορφής, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμες πλήρεις υπηρεσίες ανάνηψης.

#### Δοσολογία

Η θεραπεία με δινουτουξιμάμπη βήτα αποτελείται από 5 διαδοχικούς κύκλους, καθένας από τους οποίους διαρκεί 35 ημέρες. Η ατομική δόση προσδιορίζεται βάσει του εμβαδού της επιφάνειας του σώματος και το σύνολό της πρέπει να είναι 100 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο.

Η χορήγηση είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους:

- μια συνεχής έγχυση κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ημερών κάθε κύκλου (σύνολο 240 ωρών) με ημερήσια δόση 10 mg/m<sup>2</sup>
- ή πέντε ημερήσιες εγχύσεις των 20 mg/m<sup>2</sup> οι οποίες χορηγούνται κατά τη διάρκεια 8 ωρών τις πρώτες 5 ημέρες κάθε κύκλου.

Εάν η IL-2 συνδυάζεται με δινουτουξιμάμπη βήτα, πρέπει να χορηγείται υπό μορφή υποδόριων ενέσεων για 5 διαδοχικές ημέρες δύο φορές κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου. Η πρώτη θεραπεία διάρκειας 5-ημερών πρέπει να αρχίζει 7 ημέρες πριν από την πρώτη έγχυση δινουτουξιμάμπης βήτα. Η δεύτερη θεραπεία διάρκειας 5-ημερών με IL-2 πρέπει να αρχίζει ταυτόχρονα με την έγχυση δινουτουξιμάμπης βήτα (ημέρες 1 έως 5 κάθε κύκλου). Η IL-2 χορηγείται ως 6×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/ημέρα, με αποτέλεσμα τη χορήγηση συνολικής δόσης 60×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/κύκλο.

#### Προετοιμασία του διαλύματος της έγχυσης

Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα δεν πρέπει να εκτίθεται άμεσα στο ηλιακό φως ή σε θερμότητα.

Η ειδική για κάθε ασθενή ημερήσια δόση του Qarziba υπολογίζεται με βάση το εμβαδόν επιφάνειας σώματος. Το Qarziba πρέπει να αραιώνεται υπό άσηπτες συνθήκες στην ειδική για κάθε ασθενή συγκέντρωση/δόση με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), το οποίο περιέχει 1% ανθρώπινης λευκωματίνης (π.χ. 5 mL ανθρώπινης λευκωματίνης 20% ανά 100 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου).

- Για συνεχείς εγχύσεις, μπορεί να παρασκευάζεται καινούριο διάλυμα προς έγχυση σε ημερήσια βάση ή να παρασκευάζεται επαρκής ποσότητα για έως 5 ημέρες συνεχούς έγχυσης. Η ημερήσια δόση είναι 10 mg/m<sup>2</sup>. Η ποσότητα διαλύματος προς έγχυση ανά ημέρα (εντός ενός κύκλου θεραπείας 10 διαδοχικών ημερών) πρέπει να είναι 48 mL, με 240 mL για δόση 5 ημερών. Συνιστάται η παρασκευή 50 mL διαλύματος σε σύριγγα 50 mL ή η παρασκευή 250 mL σε σάκο έγχυσης κατάλληλο για τη χρησιμοποιούμενη αντλία έγχυσης, δηλ. υπερπλήρωση κατά 2 mL (σύριγγα) ή κατά 10 mL (σάκος έγχυσης) για να υπάρχει περιθώριο για νεκρούς όγκους από τα συστήματα έγχυσης.
- Για ημερήσια επαναλαμβανόμενες εγχύσεις, η ημερήσια δόση είναι 20 mg/m<sup>2</sup> και η υπολογισμένη δόση πρέπει να αραιώνεται σε 100 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που περιέχει 1% ανθρώπινης λευκωματίνης.

#### Χορήγηση του διαλύματος της έγχυσης

Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω περιφερικής ή κεντρικής ενδοφλέβιας γραμμής. Τυχόν άλλοι ενδοφλεβίως συγχωρηγούμενοι παράγοντες πρέπει να χορηγούνται μέσω ξεχωριστής γραμμής έγχυσης. Ο περιέκτης πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων, πριν από τη χορήγηση. Συνιστάται η χρήση ενός ενσωματωμένου στη γραμμή φίλτρου 0,22 μικρομέτρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Για συνεχείς εγχύσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάθε ιατροτεχνολογικό προϊόν κατάλληλο για έγχυση με ρυθμό 2 mL ανά ώρα, π.χ. αντλίες έγχυσης με σύριγγα/εγχυτήρες, ηλεκτρονικές κινητές αντλίες έγχυσης. Επισημαίνεται ότι οι ελαστομερείς αντλίες δεν κρίνονται κατάλληλες σε συνδυασμό με ενσωματωμένα στη γραμμή φίλτρα.

#### Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως και 48 ώρες στους 25 °C (σύριγγα 50 mL) και για έως και 7 ημέρες στους 37 °C (σάκος έγχυσης 250 mL), μετά από αθροιστική φύλαξη στο ψυγείο (2 °C – 8 °C) για 72 ώρες.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν αναμένεται να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός αν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα άσηπτες συνθήκες.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.