

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Qarziba 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml kontsentraati sisaldab 4,5 mg beetadinutuksimabi.
Üks vial sisaldab 20 mg beetadinutuksimabi 4,5 ml lahuses.

Beetadinutuksimab on kimäärne inimese/hiire monoklonaalne IgG1 antikeha, mis on valmistatud imetaja rakuliinis (CHO) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat
Värvitu kuni kergelt kollakas vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Qarziba on näidustatud kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi ja kellele on siiratud tüvirakud, samuti patsientidel, kellel on anamneesis taastekkinud või refraktoorne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma. Enne taastekkinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil.

Patsientidel, kellel on anamneesis taastekkinud/refraktoorne haigus, ja patsientidel, kellel esmavaliku raviga ei ole saavutatud täielikku ravivastust, tuleb Qarziat kombineerida interleukiin-2-ga (IL-2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Qarziat tohib kasutada ainult haiglas ja seda võib manustada onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalve all. Ravimit tohib manustada tervishoiutöötaja, kes on saanud ettevalmistuse raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia, raviks keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused.

Annustamine

Ravi Qarziaga koosneb viiest järjestikusest ravikuurist, millest iga pikkuseks on 35 päeva. Individuaalne annus määratakse kehapindala alusel ja selleks on kokku 100 mg/m² ühe ravikuuri kohta.

Ravimit on võimalik manustada kahe annustamisskeemi abil:

- püsiinfusioonina iga ravikuuri esimese kümne päeva vältel (kokku 240 tundi) ööpäevases annuses 10 mg/m²; või
- 8-tunnise päevase infusioonina annuses 20 mg/m² iga ravikuuri esimesel viiel päeval.

Kui Qarzibat kombineeritakse IL-2-ga, siis tuleb seda manustada nahaaluse süstena 6×10^6 RÜ/m² ööpäevas kahel viiest järjestikusest päevast koosneval perioodil, mis teeb koguannuseks 60×10^6 RÜ/m² ravikuuri kohta. Esimest viiepäevast ravikuuri tuleb alustada 7 päeva enne beetadinutuksimabi esimest infusiooni ja teist viiepäevast ravikuuri tuleb alustada samal ajal koos beetadinutuksimabi infusiooniga (iga beetadinutuksimabi ravikuuri 1. kuni 5. päeval).

Enne iga ravikuuri alustamist tuleb hinnata järgmisi kliinilisi näitajaid ja ravi alustamine tuleb kuni allpool toodud väärtuste saavutamiseni edasi lükata:

- pulssoksümeetria näit > 94% ruumiõhu hingamisel;
- piisav luuüdi funktsioon: neutrofiilide absoluutarv $\geq 500/\mu\text{l}$, trombotsüütide arv $\geq 20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiin > 8,0 g/dl;
- piisav maksafunktsioon:alaniini aminotransferaas (ALAT) / aspartaadi aminotransferaas (ASAT) < 5 korda üle normi ülempiiri (ULN);
- piisav neerufunktsioon: kreatiniini kliirens või glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GRF) > 60 ml/min/1,73 m².

Beetadinutuksimabi annuse kohandamine

Sõltuvalt beetadinutuksimabi kõrvaltoimete raskusastmest arsti hinnangu järgi võidakse patsientide annust 50% võrra vähendada või infusioonid ajutiselt katkestada. Sellest tulenevalt võidakse kas infusiooniperioodi pikendada või kui patsient talub, siis infusioonikiirust suurendada kuni 3 ml/h (püsiinfusiooni korral), et manustada koguannus.

Soovitused beetadinutuksimabi annuse kohandamiseks

Kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi kohandamine
Ükskõik milline	1.–2. raskusaste	Vähendage infusioonikiirust 50% võrra. Pärast kõrvaltoime möödumist taastage algne infusioonikiirus.
Ülitundlikkusreaktsioon	nt hüpotensioon	Katkestage infusioon ja manustage toetavat ravi. Pärast kõrvaltoime möödumist taastage algne infusioonikiirus.
Pupilli laienemine, millega kaasneb aeglane valgusrefleks +/- fotofoobia		Katkestage infusioon. Pärast kõrvaltoime möödumist taasalustage manustamist 50% väiksema infusioonikiirusega.
Ükskõik milline	$\geq 3.$ raskusaste	Katkestage infusioon ja manustage toetavat ravi. Kui kõrvaltoime möödub või kui selle raskusaste langeb 1. kuni 2. raskusastmeni, taasalustage manustamist 50% väiksema infusioonikiirusega. Pärast kõrvaltoime möödumist taastage algne infusioonikiirus.
	Kõrvaltoime kordumine	Lõpetage infusioon. Taasalustage manustamist järgmisel päeval, kui kõrvaltoime on möödunud.
Ülitundlikkusreaktsioon	nt bronhospasm, angioödeem	Katkestage kohe infusioon ja alustage kohase raviga (vt lõik 4.4). Taasalustage ravi järgmise ravikuuri ajal.

Kapillaarlekke sündroom		Katkestage infusioon ja manustage toetavat ravi. Kui kõrvaltoime möödub või kui selle raskusaste langeb 1. kuni 2. raskusastmeni, taasalustage manustamist 50% väiksema infusioonikiirusega.
Tsentraalne neurotoksilisus		Katkestage kohe infusioon, välistage muud mõjutegurid ja andke sobivat ravi. Ravi jätkamise kohta on andmed piiratud ja soovitusi ei ole võimalik anda.

Ravi beetadinutuksimabiga tuleb jäävalt lõpetada järgmiste toksilisusnähtude ilmnemisel:

- 3. või 4. raskusastme anafülaksia;
- pikaajaline 2. raskusastme perifeerne motoorne neuropaatia;
- 3. raskusastme perifeerne neuropaatia;
- 3. raskusastme nägemise toksilisus;
- 4. raskusastme hüponatreemia (< 120 mEq/l) vaatamata kohasele vedeliku manustamisele;
- korduv või 4. raskusastme kapillaarlekke sündroom (vajab toetavat ventilaatorravi);
- raske tsentraalne neurotoksilisus, mis hõlmab 3. või 4. raskusastet koos olulise pikaajalise neuroloogilise häirega ilma tuvastatava põhjuseta, korduvat 1. kuni 3. astme neurotoksilisust ja püsivat neuroloogilist häiret;
- kõigis astmetes posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom ja transversaalne müeliit.

Neeru- ja maksakahjustus

Andmed neeru- ja maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Qarziba ohutus ja efektiivsus alla 12-kuulistel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Qarziba on ette nähtud manustamiseks intravenoosse infusioonina. Ravimi lahus tuleb manustada perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu. Teisi intravenoosselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada eraldi veenitee kaudu (vt lõik 6.6).

Püsiinfusiooni korral manustatakse ravimi lahust infusioonpumba abil kiirusega 2 ml/h (48 ml ööpäevas).

8-tunnise päevase infusiooni korral manustatakse ravimi lahust kiirusega umbes 13 ml/h.

Enne iga infusiooni alustamist tuleb alati kaaluda premedikatsiooni vajadust (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Äge 3. või 4. raskusastme või laiaulatuslik krooniline siirik peremehe vastu haigus (*graft-versus-host disease*, GvHD).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Valu

Ravi alguses tekib tavaliselt neuropaatiline valu, mistõttu on enne iga beetadinutuksimabi infusiooni vajalik kasutada premedikatsiooni analgeetikumidega, sealhulgas intravenoosete opioididega. Valu raviks on soovitatav kasutada kolmikrivi mitteopioidsete analgeetikumide (WHO juhiste järgi), gabapentiini ja opioididega. Ravimite individuaalsed annused võivad väga suures ulatuses varieeruda.

Mitteopioidsed analgeetikumid

Mitteopioidseid analgeetikume (näiteks paratsetamool või ibuprofeen) tuleb ravi ajal pidevalt kasutada.

Gabapentiin

Ettevalmistavat ravi gabapentiiniga tuleb alustada 3 päeva enne beetadinutuksimabi infusiooni annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Järgmisel päeval suurendatakse gabapentiini annus 2×10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas suukaudselt ja päeval enne beetadinutuksimabi infusiooni ning järgmisteks päevadeks annuseni 3×10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas suukaudselt. Gabapentiini maksimaalne ühekordne annus on 300 mg. Antud annustamisskeemi tuleb kasutada nii kaua, kuni patsient ravi vajab.

Suukaudse gabapentiini kasutamine tuleb järk-järgult lõpetada pärast morfiini intravenoosse infusiooni lõpetamist, aga kõige hiljem pärast beetadinutuksimabi infusioonravi lõpetamist.

Opioidid

Opioidravi on beetadinutuksimabi kasutamise korral tavapraktika. Esimesel infusioonipäeval ja esimese ravikuuri korral tuleb tavaliselt kasutada suuremat annust kui järgmistel infusioonipäevadel ja ravikuuridel.

- Enne morfiini intravenoosse püsiinfusiooni alustamist tuleb 2 tundi enne beetadinutuksimabi infusiooni alustada morfiini boolusinfusiooniga kiirusega 0,02...0,05 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.
- Beetadinutuksimabi infusiooni ajal on soovitatav annustamiskiirus 0,03 mg/kg kehakaalu kohta tunnis.
- Beetadinutuksimabi päevaste infusioonide korral tuleb morfiini infusiooni vähendatud kiirusega (näiteks 0,01 mg/kg kehakaalu kohta tunnis) jätkata veel 4 tunni vältel pärast beetadinutuksimabi infusiooni lõppu.
- Püsiinfusiooni korral võib sõltuvalt patsiendi valuaistingust olla võimalik lõpetada morfiini kasutamine viie päeva jooksul, vähendades progresseeruvalt morfiini annustamiskiirust (näiteks 0,02 mg/kg kehakaalu kohta tunnis, 0,01 mg/kg kehakaalu kohta tunnis, 0,005 mg/kg kehakaalu kohta tunnis).
- Kui morfiini püsiinfusioon on vajalik kauem kui viis päeva, siis tuleb annust pärast viimast beetadinutuksimabi infusiooni päeva järk-järgult vähendada 20% võrra päevas.

Pärast intravenoosse morfiinravi lõpetamist võib tugeva neuropaatilise valu olemasolul vajaduse korral manustada suukaudselt morfiinsulfaati (0,2...0,4 mg/kg kehakaalu kohta iga 4...6 tunni tagant).

Mööduka tugevusega neuropaatilise valu korral võib kasutada suukaudset tramadooli.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Vaatamata premedikatsiooni kasutamisele võivad tekkida rasked infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroom ning anafülaktilised ja ülitundlikkusreaktsioonid. Raske infusiooniga seotud reaktsiooni, sealhulgas tsütokiini vabanemise sündroomi korral tuleb ravi beetadinutuksimabiga kohe katkestada ja alustada vajaduse korral erakorralise raviga.

Tsütokiinide vabanemise sündroom avaldub sageli minutite või tundide jooksul pärast esimest infusiooni ja seda iseloomustavad süsteemsed sümptomid, nagu palavik, hüpotensioon ja urtikaaria.

Anafülaktilised reaktsioonid võivad tekkida mõni minut pärast beetadinutuksimabi esimese infusiooni alustamist ning nendega kaasnevad sageli bronhospasm ja urtikaaria.

Premedikatsioon

Umbes 20 minutit enne iga beetadinutuksimabi infusiooni alustamist tuleb premedikatsiooniks manustada intravenoosse süstina antihistamiini (näiteks difenhüdramiini). Antihistamiini manustamist on dinutuksimabi infusiooni ajal soovitatav vajaduse korral korrata iga 4...6 tunni tagant.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida anafülaksia ja allergiliste reaktsioonide suhtes, eriti esimese ja teise ravikuuri ajal.

Ülitundlikkusreaktsioonide ravi

Beetadinutuksimabi manustamise ajal peavad eluohtlike allergiliste reaktsioonide raviks koheseks kasutamiseks käepärast olema intravenoosne antihistamiin, epinefriin (adrenaliin) ja prednisoloon intravenoosseks manustamiseks. Selliste reaktsioonide raviks soovitatakse manustada prednisolooni intravenoosse boolusannusena ja epinefriini intravenoosse boolusannusena vajaduse korral iga 3...5 minuti tagant kliinilise ravivastuse alusel. Bronhiaalsete ja/või pulmonaalsete ülitundlikkusreaktsioonide korral on soovitatav epinefriini (adrenaliini) inhalatsioon, mida tuleb kliinilise ravivastuse alusel korrata iga 2 tunni tagant.

Kapillaarlekke sündroom

Kapillaarlekke sündroomi iseloomustab veresoonte toonuse kadumine ning verevalkude ja vedeliku ekstravasatsioon ekstravaskulaarsesse ruumi. Kapillaarlekke sündroom tekib tavaliselt tundide jooksul pärast ravi alustamist, samas kui kliinilised sümptomid (st hüpotensioon, tahhükardia) tekivad 2...12 tunni möödudes. Vajalik on vereringe ja hingamisfunktsiooni hoolikas jälgimine.

Silma neuroloogilised kahjustused

Beetadinutuksimabi seondumisel nägemisnärvi rakkudega võivad tekkida silma kahjustused. Prillidega korrigeeritava nägemise akommodatsioonivõime halvenemise korral ei ole vaja annust kohandada, kui seda peetakse talutavaks. Ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib 3. raskusastme nägemise toksilisus (st mittetäielik nägemise kadu toksilisuse skaala alusel). Mis tahes silmaprobleemide korral tuleb patsient kohe suunata oftalmoloogi juurde.

Perifeerne neuropaatia

Qarziba kasutamisel on aeg-ajalt teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest. Enam kui neli päeva kestvaid motoorse või sensoorse neuropaatia juhte tuleb hinnata, et välistada mittepõletikulised juhud, mis on tingitud näiteks haiguse progresseerumisest, infektsioonist, metaboolsetest sündroomidest ja samal ajal kasutatavatest ravimitest.

Patsientidel, kellel tekib objektiivselt sedastatav pikaajaline nõrkus, mida saab seostada beetadinutuksimabi manustamisega, tuleb ravi jäävalt lõpetada. Mõõduka raskusega (2. raskusaste) neuropaatiaga (motoorne koos sensoorsega võim ilma) patsientidel tuleb ravi katkestada ja ravi võib taas alustada alles pärast neuroloogiliste sümptomite möödumist.

Tsentraalne neurotoksilisus

Pärast ravi Qarzibaga on esinenud tsentraalset neurotoksilisust. Tsentraalse neurotoksilisuse tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada ja anda patsiendile sümptomaatilist ravi ning välistada teised mõjutegurid, nagu aktiivne infektsioon, neuroblastoomi metastaatiline levik kesknärvisüsteemi ja samaaegsete neurotoksiliste ravimite kasutamine.

Ravi beetadinutuksimabiga tuleb alatiseks lõpetada, kui on tekkinud raske tsentraalne neurotoksilisus, mis hõlmab 3. või 4. raskusastet koos olulise pikaajalise neuroloogilise häirega ilma tuvastatava

põhjuseta, korduvat 1. kuni 3. astme neurotoksilisust ja/või püsivat neuroloogilist häiret ning kõigis astmetes posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi ja transversaalset müeliiti.

Süsteemsed infektsioonid

Varem saadud ravi tõttu võib patsientidel tõenäoliselt esineda immuunpuudulikkus. Et patsientidel kasutatakse tavaliselt *in situ* tsentraalveeni kateetrit, siis on neil risk süsteemse infektsiooni tekkeks. Patsientidel ei tohi esineda süsteemsele infektsioonile viitavaid nähte ja mis tahes kindlaks tehtud infektsioon peab olema enne ravi alustamist kontrolli all.

Hematoloogiline toksilisus

Qarziba kasutamisel on teatatud hematoloogilise toksilisuse juhtudest, nagu erütropeenia, trombotsütopeenia või neutropeenia. 4. raskusastme toksilisuse korral, mis enne järgmise ravikuuri alustamist on langenud vähemalt 2. raskusastme toksilisuseni või algtaseme väärtustele, ei ole vaja annust kohandada.

Laboratoorsete näitajate normist kõrvalekalded

Soovitav on regulaarselt jälgida maksafunktsiooni näitajaid ja elektrolüütide sisaldust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ei saa välistada kaudset CYP aktiivsuse vähenemise riski tulenevalt TNF- α ja IL-6 suuremast sisaldusest ja sellest tulenevalt koostoimeid samal ajal manustatavate ravimitega.

Kortikosteroidid

Immunosupressiivsest toimest tulenevalt ei ole soovitatav samaaegne ravi kortikosteroididega alates 2 nädalat enne esimest ravikuuri kuni 1 nädal pärast viimast ravikuuri beetadinutuksimabiga, välja arvatud eluohtlike seisundite korral.

Vaktsineerimised

Ravi ajal beetadinutuksimabiga ja kuni kümme nädalat pärast viimast ravikuuri tuleb vältida vaktsineerimisi, arvestades beetadinutuksimabi põhjustatud immuunstimulatsiooni ja võimalikku neuroloogilise toksilisuse riski.

Intravenoosne immunoglobuliin

Intravenoosse immunoglobuliini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, sest see võib mõjutada beetadinutuksimabist sõltuvat rakulist tsütotoksilisust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed rasedate kohta puuduvad. Katseloomade andmed teratogeensuse või embrüotoksilisuse kohta puuduvad. Beetadinutuksimabi sihtmärk (GD2) on ekspresseeritud närvikoes, eelkõige embrüofetaalse arengu perioodil, ja võib läbida platsentat; seetõttu võib Qarziba rasedatele manustamisel kahjustada loodet.

Qarzibat ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Andmed imetavate naiste kohta puuduvad. Ei ole teada, kas beetadinutuksimabi eritub inimese rinnapiima. Ravi ajal Qarzibaga ja 6 kuu vältel pärast viimase annuse manustamist ei tohi last imetada.

Fertiilsus

Beetadinutuksimabi toimed inimese fertiilsusele ei ole teada. Spetsiaalseid fertiilsuse uuringuid ei ole katseloomadel läbi viidud, ent merisigadel ja *Cynomolgous* makaakidel tehtud toksilisuse uuringutes ei täheldatud kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele.

Qarzibat ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid meetodeid. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav kasutada rasestumisvastast meetodit 6 kuu vältel pärast ravi lõpetamist beetadinutuksimabiga.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Beetadinutuksimab mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal beetadinutuksimabiga ei tohi patsiendid käsitseda masinaid ega juhtida autot.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Beetadinutuksimabi ohutust on hinnatud 628 patsiendil, kellel oli tegemist kõrgriskiga ja taastekinud/refraktoorse neuroblastoomiga ja kes said ravimit kas püsiinfusioonina (212 patsienti) või korduvate päevaste infusioonidena (416 patsienti). Enamikul patsientidest kombineeriti beetadinutuksimabi 13-cis-retinoidhappega (isotretinoiin) ja 307 patsiendil IL-2-ga.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid püreeksia (88%) ja valu (77%), mis tekkisid vaatamata analgeetikumide kasutamisele. Muud sagedad kõrvaltoimed olid ülitundlikkus (74.1%), oksendamine (57%), kõhulahtisus (51%), kapillaarlekke sündroom (40%), aneemia (72,3%), neutropeenia (52%), trombotsütopeenia (49,6%) ja hüpotensioon (42.2%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed on organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi kokku võetud alljärgnevas tabelis. Kõrvaltoimed on esitatud MeDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras. Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimete tüübid on kooskõlas kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetega.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon (sealhulgas pneumoonia, nahainfektsioon, herpesviiruse infektsioon, müeliit, entsefalomüeliit), meditsiinivahendiga seotud infektsioon	sepsis	
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia, leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia	lümfopeenia	dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, eosinofiilia
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus, tsütokiinide vabanemise sündroom	anafülaktiline reaktsioon	seerumtõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	vedelikupeetus	söögiisu vähenemine, hüpoalbumineemia, hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, dehüdratsioon	
Psühhiaatrilised häired		erutus, ärevus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	perifeerne neuropaatia, krampihood, paresteesiad, peeringlus, tremor	Koljuõõnesisese rõhu tõus, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom
Silma kahjustused	müdüriaas, pupillotoonia, silma turse (silmalaud, silmaümbrus)	oftalmopleegia, papilli turse, akommodatsioonihäire, ähmane nägemine, fotofoobia	
Südame häired	tahhükardia	südamepuudulikkus, südame vasaku vatsakese düsfunktsioon, perikardi efusioon	
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon, kapillaarlekke sündroom	hüpertensioon	hüповoleemiline šokk, veno-oklusiivne haigus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	hüpoksia, köha	bronhospasm, düspnoe, hingamispuudulikkus, kopsuinfiltratsioon, kopsuturse, pleuraefusioon, tahhüpnöe, larüngospasm	

Seedetrakti häired	oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit	iiveldus, huulte turse, astsiit, kõhu paisumine, iileus, huulte kuivus	enterokoliit
Maksa ja sapiteede häired			hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	kihelus, lööve, urtikaaria	dermatiit (sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit), punetus, naha kuivus, ülemäärane higistamine, täppverevalumid, fotosensitiivsusreaktsioon	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		lihasspasmid	
Neerude ja kuseteede häired		oliguuria, uriinipeetus, hüperfosfaatuuria, hematuuria, proteiinuuria	neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	pürektsia, külmavärinad, valu*, perifeerne ödeem, näo turse	süstekoha reaktsioon	
Uuringud	kehakaalu tõus, transaminaaside sisalduse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	kehakaalu langus, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine, hüpertrigütserideemia, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, protrombiini aja pikenemine, trombiini aja pikenemine	

*hõlmab kõhuvalu, jäsemevalu, orofarüingeaalset valu ja seljavalu, mida esines > 10%-l patsientidest. Peale selle olid esinenud sagedat tüüpi valud artralgia, valu süstekohal, lihas-skeleti valu, luuvalu, rindkerevalu ja kaelavalu.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Kõige sagedamad ülitundlikkusreaktsioonid olid hüpotensioon (42.2%), urtikaaria (15%) ja bronhospasm (5.3%). 32% patsientidest teatas samuti tsütokiinide vabanemise sündroomist. Rasked anafülaktilised reaktsioonid tekkisid 3,5% patsientidest.

Valu

Valu tekib tüüpiliselt beetadinuutuksimabi esimese infusiooni ajal ja väheneb järgmiste ravikuuride vältel. Kõige sagedamini teatasid patsiendid kõhuvalust, jäsemevalust, seljavalust, rindkerevalust või liigesevalust.

Kapillaarlekke sündroom

Üldkokkuvõttes oli 10% juhtudest kapillaarlekke sündroom raske (3. kuni 4. raskusaste) ja nende esinemissagedus vähenes ravikuuride vältel.

Silmaprobleemid

Nendeks olid prillidega korrigeeritava nägemise akommodatsioonivõime halvenemine, aga ka müdriaas (10,7%), periorbitaalne turse ja lauturse (7,1%), ähmane nägemine (3%) või fotofoobia (3%), mis ravi lõpetamisel tavaliselt möödusid. Teatati ka rasketest nägemise kahjustustest, sealhulgas oftalmopleegiast (2%) ja silmanärvi atroofiast.

Perifeerne neuropaatia

Teatatud on nii motoorsest kui ka sensoorsest perifeersest neuropaatiast, üldkokkuvõttes 9% patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest olid 1. kuni 2. raskusastme kõrvaltoimed ja mööduva iseloomuga.

Tsentraalne neurotoksilisus

On esinenud tsentraalset neurotoksilisust ja rasket neurotoksilisust, sealhulgas posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi (0,7%) ja krambihooget (1,7%).

Ohutusprofiil koos IL-2-ga või ilma

Qarziba kombineerimine IL-2-ga suurendab kõrvaltoimete tekkeriski võrreldes Qarziba kasutamisega ilma IL-2-ta esmajoones selliste kõrvaltoimete osas nagu pürektsia (92% vs. 79%), kapillaarlekke sündroom (50% vs. 25%), beetadinutuksimabiga seotud valu (75% vs. 63%), hüpotensioon (43% vs. 26%) ja perifeerne neuropaatia (14% vs. 7%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Beetadinutuksimabi üleannustamisest ei ole teatatud.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja vajaduse korral rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FX06

Toimemehhanism

Beetadinutuksimab on monoklonaalne kimäärne IgG1 antikeha, mis seondub spetsiifiliselt disialogangliosiid 2 (GD2) süsivesinikrühmaga, mis on üleekspresseeritud neuroblastoomirakkude pinnal.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et beetadinutuksimab seondub neuroblastoomi rakuliinidega, mis teadaolevalt ekspresseerivad GD2-e, ja kutsub esile nii komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (*complement dependent cytotoxicity*, CDC) kui ka antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Inimese efektorrakkude, sealhulgas perifeerse vere mononukleaarsete rakkude ja tervelt inimdoonorilt pärit granulotsüütide juuresolekul on leitud, et beetadinutuksimab vahendab annusest sõltuvalt mitme inimese neuroblastoomi ja melanoomi rakuliini lüüsimist. Lisaks sellele on *in vivo* uuringud näidanud, et beetadinutuksimab võib hiire süngeenses maksametastaasi mudelis inhibeerida maksametastaase.

Beetadinutuksimabiga seotud neurotoksilisus on tõenäoliselt tingitud mehaanilise allodüünia esilekutsumisest, mis võib tuleneda beetadinutuksimabi reageerimisest perifeersete närvikiudude ja müeliini pinnal oleva GD2 antigeeniga.

Kliiniline efektiivsus

Beetadinutuksimabi efektiivsust on hinnatud randomiseeritud kontrollitud uuringus, milles võrreldi beetadinutuksimabi manustamist koos IL-2-ga või ilma taastekkinud/refraktoorse kõrgriski neuroblastoomiga patsientide esmalavaliku ravis kahes ühe ravirühmaga uuringus.

Taastekkinud ja refraktoorse haigusega patsiendid

Ravimi erilooga kasutamise programmis (1. uuring) said 54 patsienti beetadinutuksimabi annuses 10 mg/m² ööpäevas kümnapäevase püsiinfusioonina ja viienädalase ravikuurina samal ajal koos subkutaanse IL-2-ga (6 × 10⁶ RÜ/m² ööpäevas, mida manustati iga ravikuuri 1. kuni 5. päeval ja 8. kuni 12. päeval) ja millele järgnes suukaudne ravi 13-cis-retinoidhappega (160 mg/m² ööpäevas 14 päeval ravikuuri kohta). Sama raviskeemi kasutati II faasi uuringus (2. uuring), milles osales 44 patsienti.

Nimetatud uuringutes osalenud kokku 98 patsiendist oli 40 patsiendil primaarne refraktoorne neuroblastoom ja 49 patsiendil taastekkinud neuroblastoom ning veel 9 patsienti kaasati uuringusse pärast esmavaliku ravi. Patsientidest 61 olid poisid ja 37 tüdrukud vanuses 1...26 eluaastat (mediaan 5 eluaastat). Enamikul oli haiguse esmasel diagnoosimisel tegemist 4. staadiumi haigusega rahvusvahelise neuroblastoomi staadiumite süsteemi (INSS) kohaselt ilma MYCN-i onkogeeni võimendumiseta (16% uuritavatest oli tegemist MYCN-i võimendumisega kasvajaga ja 14% patsientide kohta vastav teave puudus). Enamik taastunud haigusega patsientidest kaasati uuringusse pärast nende esimest retsidiivi ja mediaanaeg diagnoosimisest kuni esimese retsidiivini oli umbes 14 kuud. Haiguse raviks enne immuunravi oli intensiivne keemiaravi skeem, millele järgnes autoloogiliste tüvirakkude siirdamine (ASCT), kiiritusravi ja kirurgiline ravi. Uuringu algtasemel oli 72 patsiendil tegemist mõõdetava haigusega ja 26 patsiendil ei olnud kindlaks tehtavat haigust.

Elumuse määrad (sündmusevaba elumus, üldine elumus) on haiguse tüüpide kaupa esitatud tabelis 1. Üldine ravivastuse määr (täielik ravivastus pluss osaline ravivastus) oli algtasemel haiguse tunnustega patsientidel 36% (95% usaldusvahemik [25; 48]) ja see oli soodsam refraktoorse haigusega patsientidel (41% [23; 57]) kui taastekkinud haigusega patsientidel (29% [15; 46]).

Tabel 1. Sündmusvaba elumuse ja üldise elumuse määrad taastunud ja refraktoorse haigusega patsientidel

		1. uuring N = 29	2. uuring N = 19	1. uuring N = 15	2. uuring N = 25
		Taastekkinud haigusega patsiendid		Refraktoorse haigusega patsiendid	
Sündmusvaba elumus	1 aasta	45%	42%	58%	60%
	2 aastat	31%	37%	29%	56%
Üldine elumus	1 aasta	90%	74%	93%	100%
	2 aastat	69%	42%	70%	78%

Esmavaliku ravi patsiendid, kellele siirati autoloogilised tüvirakud

3. uuringusse kaasati kõrgriski neuroblastoomiga patsiendid pärast seda, kui nad olid saanud sissejuhatavat keemiaravi, millega saavutati vähemalt osaline ravivastus. Seejärel said nad müeloablatiivset ravi ja neile siirati tüvirakud. Uuringusse ei kaasatud progresseeruva haigusega patsiente. Beetadinutuksimabi manustati viiel järjestikusel päeval annuses 20 mg/m² ööpäevas 8-tunnise intravenoosse infusioonina ja viienädalase ravikuurina koos 13-cis-retinoidhappega ning koos subkutaanse IL-2-ga või ilma sama annustamisskeemi järgi kui eelmistes uuringutes.

Uuringusse randomiseeriti ja said ravi kokku 370 patsienti. Patsientidest oli 64% meessoost ja 36% naissoost mediaanvanusega 3 eluaastat (0,6...20 eluaastat); 89% oli tegemist INSS-i 4. staadiumi kasvajaga ning MYCN-i võimendumisega oli tegemist 44% juhtudest. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli 3 aasta sündmusvaba elumus ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elumus. Tabelites 2 ja 3 on esitatud sündmusvaba elumuse ja üldise elumuse määrad sõltuvalt haiguse tunnustest algtasemel.

Patsientidel, kellel algtasemel haiguse tunnused puudusid, ei parandanud IL-2 lisamine sündmusvaba elumust ega üldist elumust.

Tabel 2. Sündmusvaba elumuse ja üldise elumuse määrad [95% usaldusvahemik] patsientidel, kellel algtasemel haiguse tunnused puudusid (täielik ravivastus algele ravile).

Efektiivsus	Ilma IL-2-ta N = 104			Koos IL-2-ga N = 107		
	1 aasta	2 aastat	3 aastat	1 aasta	2 aastat	3 aastat
Sündmusvaba elumus	77% [67; 84]	67% [57; 75]	62% [51; 71]	73% [63; 80]	70% [60; 77]	66% [56; 75]
Üldine elumus	89% [81; 94]	78% [68; 85]	71% [60; 80]	89% [81; 93]	78% [68; 85]	72% [61; 80]

Tabel 3. Sündmusvaba elumuse ja üldise elumuse määrad [95% usaldusvahemik] patsientidel, kellel esinesid algtasemel haiguse tunnused (mittetäielik ravivastus algele ravile).

Efektiivsus	Ilma IL-2-ta N = 73			Koos IL-2-ga N = 76		
	1 aasta	2 aastat	3 aastat	1 aasta	2 aastat	3 aastat
Sündmusvaba elumus	67% [55; 76]	58% [45; 69]	46% [33; 58]	72% [60; 81]	62% [49; 72]	54% [41; 65]
Üldine elumus	83% [72; 90]	73% [61; 82]	54% [40; 66]	86% [75; 92]	71% [58; 80]	63% [50; 74]

Immunogeensus

Kolmes kliinilises uuringus esines ravimivastaseid antikehi 57,1%-l (112/196) uuringus osalejatel, keda liigitati ravimivastaste antikehade suhtes positiivseks, kui neil tekkisid ravi jooksul vähemalt ühel korral ravimivastased antikehad. Neutraliseerivate antikehade aktiivsust täheldati kahes uuringus 63,5%-l (54/85) ravimivastaste antikehade suhtes positiivsetest uuringus osalejatest. Ravimivastaste antikehade tiitri suurenedes (madal, keskmine ja kõrge) üldiselt beetadinutuksimabi kontsentratsioon vähenes. 16,8%-l kõrge ravimivastaste antikehade tiitriga uuringus osalejatest (33/196) mõjutas beetadinutuksimabi kontsentratsiooni vähenemine ravivastust farmakodünaamika osas. Saadaval olevate andmete põhjal ei ole võimalik määrata ravimivastaste antikehade tiitri kvantitatiivset seost efektiivsusele avalduva mõjuga.

Ravimivastaste antikehade tekkimise ja asjakohaste valitud ohutuslaste nähtude vahel selgeid seoseid ei täheldatud.

Efektiivsuse ja ohutuse seisukohalt ei ole mõõdetud ravimivastaste antikehade tekkimise põhjal ravi kohandamine või lõpetamine põhjendatud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Qarzibaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta neuroblastoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimipreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et eetilistel põhjustel ei ole olnud võimalik saada ravimipreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Raviamet vaatab igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravi beetadinutuksimabiga on uuritud lühiajaliste infusioonide (*short-term infusions*, STI – viiel päeval kaheksa tundi kestvad infusioonid kiirusega 20 mg/m² ööpäevas) ja pikaajaliste infusioonide (*long-term infusions*, LTI – kümme päeva pidev infusioon kiirusega 100 mg/m²) kasutamisega.

Imendumine

Beetadinutuksimabi manustatakse intravenoosse infusioonina. Maksimaalne kontsentratsioon (keskmine (\pm standardhälve)) pikaajalise infusiooni lõpus oli 11,2 (\pm 3,3) mg/l. Muid manustamisteid ei ole uuritud.

Jaotumine

Populatsiooni keskmine (\pm standardhälve) hinnanguline keskne jaotusruumala oli 2,04 (\pm 1,05) l ja perifeerne jaotusruumala 2,65 (\pm 1,01) l.

Biotransformatsioon

Beetadinutuksimabi metabolismi ei ole uuritud. Beetadinutuksimabi kui valku metaboliseerivad üldlevinud proteolüütilised ensüümid eeldatavalt väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Kliirens pärast pikaajalist infusiooni oli 0,72 (\pm 0,24) l/m² ööpäevas. C_{max}-i akumulatsiooni määr pärast viit pikaajalise infusiooni kuuri (keskmine (\pm standardhälve)) oli 1,13 (\pm 0,54). Näiv lõplik eritumise poolväärtusaeg t_{1/2} oli 8,7 (\pm 2,6) päeva (keskmine (\pm standardhälve)). Ravimivastaste antikehade suurte tiitrite korral beetadinutuksimabi kliirens suurenes olenemata neutraliseerivast aktiivsusest (vt „Immunogeensus“ lõigus 5.1).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Esimese infusiooni annuse varieerimine 2. uuringus näitas kontsentratsiooni annusega proportsionaalset suurenemist (AUC[∞]) kuni soovitatava annuseni 100 mg/m² ravikuuri kohta 10 päeva jooksul.

Erirühmad

Patsientide vanus oli 1 kuni 27 aastat (mediaan 6 aastat). Kehakaal oli 9 kuni 75 kg (mediaan 18,5 kg) ja kehapindala 0,44 kuni 1,94 m² (mediaan 0,75 m²). Neljas uuringus osalenud 224 patsiendi andmete põhjal (STI 30 patsienti, LTI 194 patsienti) koostati kahe kompartmendiga populatsiooni farmakokineetika mudel, milles esmane eritumine toimus kesksest kompartmendist. Mahu ja kliirensi parameetrid suurenesid kõigis vahemikes keha suuruse kasvades. Kehakaal ja ravimivastaste antikehade tiiter olid kliirensi kaasmuutujad ning kehapindala, vanus ja IL-2 samaaegne manustamine olid jaotusruumala kaasmuutujad.

Vanus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid beetadinutuksimabi võrreldavaid kontsentratsioone patsientide kõigis uuritud vanuserühmades annusega 100 mg/m².

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 89 naispatsiendi (40%) ja 135 meespatsiendi (60%) andmete põhjal ei näidanud soo kliiniliselt olulist mõju beetadinutuksimabi farmakokineetikale.

Rass

Kuna farmakokineetika analüüsi populatsioon koosnes valdavalt euroopiidsest rassist osalejatest (92,9%), rassi potentsiaalse farmakokineetika kaasmuutujana ei uuritud.

Kehakaal

Annustamine kehapindala põhjal võimaldab saavutada patsiendirühmadel ühtlaseid kontsentratsioone.

Neerukahjustus

Kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Neerufunktsioon ei olnud oluline kaasmuutuja populatsiooni farmakokineetika analüüsides, mis hõlmasid normaalse ja kerge neerukahjustusega patsiente.

Maksakahjustus

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Uuringus osalejatel, kellel oli ALAT > 3 x normi ülempiirist, ja kellel oli ALAT ≤ 3 x normi ülempiirist, oli farmakokineetika võrreldav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldtoksikoloogia

Beetadinutuksimabi on korduva manustamise skeemidena manustatud noortele isastele ja emastele merisigadele ning noortele isastele ja emastele *Cynomolgus* makaakidele annustes, mis ületasid soovitatavat kliinilist annust. Nimetamisvääreteks leidudeks olid harknäärme kaalu muutused (vähenemine) ning luuüdi muutused (müeloidsete ja erütroidsete eellasrakuliinide atroofia). Luuüdi muutused olid raskusastmelt kerged kuni rasked ja need möödusid manustamise lõpetamisel. Toimeid südame-veresoonkonna funktsioonidele (EKG, vererõhk) ahvidel ei täheldatud.

Muu

Kartsinogeensuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilisi uuringuid ei ole beetadinutuksimabiga läbi viidud. Korduvtoksilisuse uuringutes merisigadel ja *Cynomolgus* makaakidel ei täheldatud kahjulikke toimeid reproduktiivorganitele beetadinutuksimabi ekspositsiooni taseme korral, mis ületas kliinilise taseme.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Sahharoos

Polüsorbaat 20

Süstevesi

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Lahjendatud lahus (infusioonilahus)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõendatud 48 tunni jooksul temperatuuril 25 °C (50 ml süstal) ja seitsme päeva jooksul temperatuuril 37 °C (250 ml infusioonikott) pärast kumulatiivset säilitamist külmkapis (temperatuuril 2...8 °C) 72 tunni jooksul (vt lõik 6.6).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev I tüüpi klaasviaal (6 ml) halobutüülkummist punnkorgi ja eemaldatava alumiiniumümbrisega. See sisaldab minimaalselt 4,5 ml infusioonilahuse kontsentraati, mida saab viaalist välja tõmmata.

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Lahust tuleb hoida otsese päikesevalguse ja kuumuse eest kaitstult.

Qarziba annus on patsiendispetsiifiline ning arvutatakse vastavalt patsiendi kehapindalale (vt lõik 4.2). Qarziba tuleb aseptilistes tingimustes lahjendada patsiendispetsiifilise kontsentratsiooni/annuseni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini (näiteks 5 ml 20%-list inimese albumiini lahust 100 ml naatriumkloriidi lahuses).

Püsiinfusiooni tarbeks võib infusioonilahuse valmistada kas iga päev või ühekordselt viiepäevaseks püsiinfusiooniks piisavas koguses. Ööpäevane annus on 10 mg/m². Ööpäevane infundeeritava lahuse kogus (kümnapäevase ravikuuri korral) on 48 ml ja viiepäevane kogus 240 ml. Soovitav on valmistada 50 ml lahust 50 ml süstlas või 250 ml lahust infusioonikotis, mis sobib koos kasutatava infusioonipumbaga, st tuleb kasutada 2 ml (süstla korral) või 10 ml (infusioonikoti korral) ületäidet, et võtta arvesse infusioonisüsteemi nn surnud ruume.

Igapäevaste 8-tunniste infusioonide korral on ööpäevane annus 20 mg/m² ja individuaalne arvatud annus tuleb lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini.

Ravimi lahus tuleb manustada perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu. Teisi intravenoosselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada eraldi veenitee kaudu. Enne manustamist tuleb ravimi lahust visuaalselt kontrollida, et ei esineks lahustumata osakesi. Infusiooni ajal on soovitatav kasutada 0,22-mikromeetrist *in-line* filtrit.

Püsiinfusiooniks võib kasutada mis tahes meditsiiniseadet, mis võimaldab infusiooni kiirusega 2 ml/h, näiteks süstlaga infusioonipumbad/infusorid, elektroonilised ambulatoorsed infusioonipumbad jne. Arvestage, et elastomeersed pumbad ei sobi kasutamiseks koos *in-line* filtritega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1191/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. mai 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. jaanuar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: et koguda valu ja selle haldamise andmeid, andmeid mõju kohta perifeersele ja kesknärvisüsteemile (sh nägemiskahjustus) ning pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse andmeid, peab müügiloa hoidja esitama suure riskiga neuroblastoomiga patsientide registri andmetel põhineva uuringu tulemused.	Esitada aastaaruanded
Et hinnata IL-2 lisamõju taastunud või refraktoorse neuroblastoomiga patsientidel, esitab müügiloa hoidja uuringu APN311-202v3 tulemused.	31. detsember 2021

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Qarziba 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Beetadinutuksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentraati sisaldab 4,5 mg beetadinutuksimabi.
Üks viaal sisaldab 20 mg beetadinutuksimabi 4,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Histidiin, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal
20 mg / 4,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1191/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Qarziba

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Qarziba 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Beetadinutuksimab
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr.:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg / 4,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Qarziba 4,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Beetadinutuksimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Qarziba ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Qarziba kasutamist
3. Kuidas Qarzibat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Qarzibat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Qarziba ja milleks seda kasutatakse

Qarziba sisaldab beetadinutuksimabi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks. Need on valgud, mis tunnevad spetsiifiliselt ära ja seonduvad teiste unikaalsete kehavalkudega. Beetadinutuksimab seondub molekuliga, mida tuntakse nimetuse all disialogangliosiid 2 (GD2, leidub vähirakkudes) ja mis aktiveerib keha immuunsüsteemi, nii et see ründab vähirakke.

Qarzibat **kasutatakse sellise neuroblastoomi raviks**, millel on pärast varasemat ravi (sealhulgas tüvirakkude siirdamine immuunsüsteemi taastamiseks) suur risk tagasi tulla. Seda kasutatakse samuti sellise neuroblastoomi raviks, mis on tagasi tulnud (taastekkinud) või mida ei õnnestunud varasema raviga täielikult välja ravida.

Enne taastekkinud neuroblastoomi ravi stabiliseerib teie raviarst aktiivselt progresseeruva haiguse muude sobivate ravimeetodite abil.

Samuti otsustab teie arst, kas raviks on vajalik teise ravimi (interleukiin-2) samaaegne kasutamine.

Neuroblastoom on teatud tüüpi vähkkasvaja, mis saab alguse keha ebanormaalsetest närvirakkudest, eelkõige neerude peal asuvatest näärmetest. Neuroblastoom on üks kõige sagedamaid lapsea kasvajaid.

Beetadinutuksimabi kasutatakse 12-kuulistel ja vanematel patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Qarziba kasutamist

Qarzibat ei tohi kasutada,

- kui olete beetadinutuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on äge 3. või 4. raskusastme või laiaulatuslik pikaajaline siirik peremehe vastu haigus.

See on haigus, mille korral **siiratud koe rakud ründavad peremeesorganismi (retsiipiendi) rakke.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi alustamist Qarzibaga tehakse teile vereproovid, et kontrollida teie maksa, kopsude, neerude ja luuüdi funktsioone.

Qarziba esmakordse manustamise ja esimese ravikuuri ajal võite te märgata alljärgnevat:

- **valu**
Valu on üks Qarziba kõige sagedamaid kõrvaltoimeid. Tavaliselt tekib see infusiooni alguses. Seetõttu kasutab teie arst kohast valuravi, millega alustatakse kolm päeva enne ravi alustamist Qarzibaga ja mis jätkub kogu Qarziba kasutamise vältel.
- **allergilised reaktsioonid ja muud infusiooniga seotud reaktsioonid**
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib infusiooni ajal või pärast infusiooni mis tahes tüüpi reaktsioon, näiteks
 - palavik, külmavärinad ja/või madal vererõhk;
 - hingamisraskus;
 - nahalööve, nõgeslööve.Te saate kohast ravi nende reaktsioonide ärahoidmiseks ja teid jälgitakse Qarziba infusiooni ajal hoolikalt nende sümptomite suhtes.
- **leke väikestest veresoontest (kapillaarlekke sündroom)**
Vereosiste lekkimine väikestest veresoontest võib põhjustada kiiresti tekkiva turse kätes, jalgades või muudes kehaosades. Edasi võivad tekkida kiire vererõhu langus, pearinglus ja hingamisraskused.
- **silmaprobleemid**
Te võite märgata muutusi oma nägemises.
- **närviprobleemid**
Te võite täheldada tuimust, kirvendust või põletustunnet labakätes, labajalgades, säärtes või küünarvartes ning tundlikkuse vähenemist või nõrkustunnet liikumisel.
- **selja- ja peaaju häired (kesknärvisüsteem)**
Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad ükskõik millised kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, näiteks nähtava põhjuseta oluline pikaajaline neuroloogiline häire, nagu lihasnõrkus või lihasjäõ kadumine jalgades (või kätes) või liikuvuse probleemid või ebatavalised tundmused ja tuimus. Püsiv või äkki tekkiv peavalu või progresseeruv mälu ja tunnetusvõime kaotus, kerged isiksusemuutused, keskendumisvõime halvenemine, letargia ja progresseeruv teadvuse kaotus.

Nende probleemide ilmnemisel pöörduge kohe arsti poole.

Ükskõik millise mainitud probleemi tekkimisel võib arst otsustada teie ravi lõpetada. Mõnel juhul võib olla võimalik teie ravi pärast vaheaega või aeglasemalt uuesti alustada, kuid vahel on vaja see täielikult lõpetada.

Teie arst võtab selle ravimi kasutamise ajal vereproove ja võib samuti kontrollida teie silmi.

Lapsed

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12-kuulistel lastel, sest ravimi kasutamise kogemus antud vanuserühmas on ebapiisav.

Muud ravimid ja Qarziba

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage **immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid** ajavahemikus alates kaks nädalat enne Qarziba esimest annust kuni üks nädal pärast viimast ravikuuri, välja arvatud juhul, kui arst on teile need määranud. Immuunsüsteemi pärssivad ravimid on näiteks kortikosteroidid, mida kasutatakse põletiku vähendamiseks või äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks organi siirdamise järel.

Ravi ajal Qarzibaga ja kümne nädala vältel pärast ravi lõpetamist tuleb hoiduda **vaktsineerimistest**.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rääkige oma arstiga enne ravi alustamist Qarzibaga, kui te olete rasestumisvõimelises eas. Soovitav on kasutada rasestumisvastast meetodit kuus kuud pärast ravi lõpetamist Qarzibaga. Te võite Qarzibat kasutada üksnes juhul, kui teie arsti hinnangul kaalub ravist saadav kasu üles võimalikud riskid lootele.

Öelge oma arstile, kui teil imetate last. Ärge imetage last ravi ajal Qarzibaga ja kuus kuud pärast viimase annuse saamist. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Qarziba võib põhjustada mitmeid kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teie kontsentreerumis- ja reaktsioonivõime on halvenenud.

3. Kuidas Qarzibat kasutada

Teie ravi jälgib arst, kellel on kogemus vähiravimite kasutamisel. Ravimit manustab arst või meditsiiniõde teile haiglas. Ravimit manustatakse veeni (intravenoosne infusioon), kasutades spetsiaalseid torusid (kateetreid) ja pumpa. Infusiooni ajal ja infusiooni järel kontrollitakse teid regulaarselt infusiooniga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Qarzibat manustatakse teile viie ravikuurina, millest igaüks koosneb 35 päevast. Infusioonid vältavad 5...10 päeva iga ravikuuri alguses. Soovitav annus on **100 mg** beetadintuksimabi **kehapindala ruutmeetri kohta ühe ravikuuri jooksul**. Arst arvutab teie kehapindala teie pikkuse ja kehakaalu alusel.

Kui teie arst peab vajalikuks manustada samal ajal interleukiin-2, siis manustatakse seda viiel järjestikusel päeval kaks korda ööpäevas nahaaluse süstena (enne ravi Qarzibaga ja ravi ajal).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui märkate mõnda järgmistest nähtudest.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- kiiresti tekkiv turse kätel, jalgadel või muudes kehaosades, järsk vererõhu langus, uimasus ja hingamisraskus (kapillaarlekke sündroom);
- valu kõhus, kurgus, rindkeres, näos, labakätes, labajalgades, säärtes, küünarvartes, seljas, kaelas, liigestes või lihastes;
- allergilised reaktsioonid ja tsütokiinide vabanemise sündroom, mille sümptomid on näo ja kurgu turse, hingamisraskus, pearinglus, nõgeslööve, kiired või tajutavad südamelöögid, madal vererõhk, nõgeslööve, lööve, palavik või iiveldus.

Muud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- palavik, külmavärinad;
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus;
- suulimaskesta ja huulte põletik (stomatiit);
- köha;
- sügelus, lööve;
- madal vererõhk, kiired südamelöögid;
- hapnikupuudus;
- koeturse (näos, huultes, silmade ümbruses, ajajäsemetes);
- kehakaalu tõus;
- infektsioon, eriti infektsioon, mis on seotud ravimi manustamiseks kasutatava kateetriga;
- peavalu;
- laienenud pupillid või ebanormaalsed pupillide reaktsioonid;
- normist kõrvalekaldeid vere- või uriiniproovides (vererakud ja muud vere komponendid, maksafunktsioon, neerufunktsioon).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- eluohtlik infektsioon (sepsis);
- krambid;
- erutus, ärevus;
- närvikahjustus kätes ja/või jalgades (ebanormaalsed tajud või nõrkus), uimasus, värisemine, lihasspasmid;
- silmalihaste halvatus, ähmane nägemine, valgustundlikkus, silma võrkkesta turse;
- kõrge vererõhk;
- südamepuudulikkus, vedeliku kogunemine südame ümber;
- hapnikupuudus, hingamispuudulikkus, vesi kopsudes;
- äkiline hingamisteede ahenemine (bronhospasm, larüngospasm), kiire hingamine;
- söögiisu vähenemine, iiveldus, kõhu paisumine, vedeliku kogunemine kõhuõõnde;
- süstekoha reaktsioonid, nahaprobleemid, näiteks nahapunetus, naha kuivus, ekseem, ülemäärane higistamine, reageerimine valgusele;
- võimetus urineerida või uriinihulga vähenemine;
- kehakaalu langus, vedelikukaotus (dehüdratsioon).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- šokk, mis on tingitud keha vedelikusisalduse vähenemisest;
- verehüüvete teke väikestes veresoontes (dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon);
- teatud tüüpi allergia (seerumtõbi), mille sümptomiteks on palavik, lööve ja liigesepõletik;
- ajuhaigus, millele on iseloomulik peavalu, segasus, krambihood ja nägemise kaotus (posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom);
- soolepõletik, maksakahjustus;
- neerupuudulikkus;
- haigusseisund, mille korral mõned väikesed veenid maksas on ummistunud (veno-oklusiivne haigus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Qarzibat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja kartongkarbil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaja lõpp viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C). Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast avamist tuleb Qarziba kohe ära kasutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Qarziba sisaldab

- Toimeaine on beetadinuüksimab.
1 ml kontsentraati sisaldab 4,5 mg beetadinuüksimabi. Üks viaal sisaldab 20 mg beetadinuüksimabi 4,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Qarziba välja näeb ja pakendi sisu

Qarziba on värvitu kuni kergelt kollakas vedelik, mida turustatakse läbipaistvas klaasviaalis, mis on suletud kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega.

Kartongkarp sisaldab 1 viaali.

- **Müügiloa hoidja**
Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland
- **Tootja**
Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Iirimaa

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

Infoleht on viimati uuendatud märtsis <KK.AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Qarzibat tohib kasutada ainult haiglas ja seda võib manustada onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega arsti järelevalve all. Ravimit võib manustada tervishoiutöötaja, kes on saanud ettevalmistuse raskete allergiliste reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia raviks keskkonnas, kus on kohe kättesaadavad kõik elustamisteenused.

Annustamine

Ravi Qarzibaga koosneb viiest järjestikusest ravikuurist, millest iga pikkuseks on 35 päeva. Individuaalne annus määratakse kehapindala alusel ja selleks on kokku 100 mg/m^2 ühe ravikuuri kohta.

Ravimit on võimalik manustada kahe annustamisskeemi abil:

- püsiinfusioonina iga ravikuuri esimese kümne päeva vältel (kokku 240 tundi) ööpäevases annuses 10 mg/m^2 ; või
- 8-tunnise päevase infusioonina annuses 20 mg/m^2 iga ravikuuri esimesel viiel päeval.

Kui Qarzibat kombineeritakse IL-2-ga, siis tuleb seda manustada nahaaluse süstena viiel järjestikusel päeval kaks korda iga ravikuuri kohta. Esimest viiepäevast ravikuuri tuleb alustada seitse päeva enne beetadinutuksimabi esimest infusiooni. Teist viiepäevast ravikuuri IL-2-ga tuleb alustada samal ajal koos beetadinutuksimabi infusiooniga (iga ravikuuri 1. kuni 5. päeval). IL-2 manustatakse $6 \times 10^6 \text{ RÜ/m}^2$ ööpäevas, mis teeb koguannuseks $60 \times 10^6 \text{ RÜ/m}^2$ ravikuuri kohta

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Lahus ei tohi kokku puutuda otsese päikesevalguse ega kuumusega.

Qarziba individuaalne annus arvutatakse patsiendi kehapindala alusel. Qarziba tuleb aseptilistes tingimustes lahjendada patsiendi individuaalse kontsentratsiooni/annuseni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini (näiteks 5 ml 20% inimese albumiini 100 ml naatriumkloriidi lahuses).

- Püsiinfusiooni tarbeks võib infusioonilahuse valmistada kas iga päev või ühekordselt viiepäevaseks püsiinfusiooniks piisavas koguses. Ööpäevane annus on 10 mg/m^2 . Ööpäevase infundeeritava lahuse kogus (kümnepäevase ravikuuri korral) on 48 ml ja viiepäevane kogus 240 ml . Soovitav on valmistada 50 ml lahust 50 ml süstlas või 250 ml lahust infusioonikotis, mis sobib koos kasutatava infusioonipumbaga, st tuleb kasutada 2 ml (süstla korral) või 10 ml (infusioonikoti korral) ületäidet, et võtta arvesse infusioonisüsteemi nn surnud ruume.
- Igapäevaste infusioonide korral on ööpäevane annus 20 mg/m^2 ja individuaalne arvutatud annus tuleb lahjendada 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega, mis sisaldab 1% inimese albumiini.

Infusioonilahuse manustamine

Ravimi lahus tuleb manustada perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu. Teisi intravenoosselt manustatavaid ravimeid tuleb manustada eraldi veenitee kaudu. Enne manustamist tuleb ravimi lahust visuaalselt kontrollida, et ei esineks lahustumata osakesi. Infusiooni ajal on soovitatav kasutada 0,22-mikromeetrist *in-line* filtrit.

Püsiinfusiooniks võib kasutada mis tahes meditsiiniseadet, mis võimaldab infusiooni kiirusega 2 ml/h , näiteks süstlaga infusioonipumbad/infusorid, elektroonilised ambulatoorsed infusioonipumbad jne. Arvestage, et elastomeersed pumbad ei sobi kasutamiseks koos *in-line* filtritega.

Lahjendatud lahuse säilitamine

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõendatud 48 tunni jooksul temperatuuril $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (50 ml süstal) ja seitse päeva jooksul temperatuuril $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (250 ml infusioonikott) pärast kumulatiivset säilitamist külmkapis (temperatuuril $2 \dots 8 \text{ }^\circ\text{C}$) 72 tunni jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.